



# Anticoagulants oraux, réutilisation de données hospitalières informatisées dans une démarche de soutien à la qualité des soins

Laurie Ferret

## ► To cite this version:

Laurie Ferret. Anticoagulants oraux, réutilisation de données hospitalières informatisées dans une démarche de soutien à la qualité des soins. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. NNT : 2015LIL2S016 . tel-01363579

**HAL Id: tel-01363579**

**<https://theses.hal.science/tel-01363579>**

Submitted on 10 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE  
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE**

**THESE DE DOCTORAT  
Sciences du médicament**

**ANTICOAGULANTS ORAUX : REUTILISATION DE  
DONNEES HOSPITALIERES INFORMATISEES DANS UNE  
DEMARCHE DE SOUTIEN A LA QUALITE DES SOINS**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 12/06/2015  
Par Laurie Ferret**

**Jury :**

<b>Directeur de thèse :</b>	<b>Monsieur le Professeur Michel Luyckx</b>
<b>Rapporteurs :</b>	<b>Monsieur le Professeur Olivier Bourdon</b>
	<b>Monsieur le Professeur Samuel Limat</b>
<b>Examineurs :</b>	<b>Monsieur le Professeur Régis Beuscart</b>
	<b>Monsieur le Professeur Pascal Odou</b>
	<b>Monsieur le Professeur Stéfan Darmoni</b>



**Auteur :** Laurie Ferret

**Date de soutenance :** vendredi 12 juin 2015

**Titre de la thèse :** « Anticoagulants oraux : réutilisation de données hospitalières informatisées dans une démarche de soutien à la qualité des soins »

**Directeur de thèse :** Professeur Michel Luyckx

**Mots clés :** données massives, réutilisation de données, pharmaco-épidémiologie, évènement indésirable, prescription inappropriée, qualité des soins

## Résumé

**Introduction :** les anticoagulants oraux soulèvent des problématiques majeures en termes de risque hémorragique et de bon usage. L'informatisation du dossier médical offre la possibilité d'accéder à de grandes bases de données que l'on peut exploiter de manière automatisée. L'objectif de ce travail est d'étudier l'intérêt de la réutilisation de données dans l'étude des problématiques liées aux anticoagulants afin d'accompagner une démarche de soutien à la qualité des soins.

**Méthodes :** les données informatisées d'un centre hospitalier général sont réutilisées pour les années 2007 à 2013, représentant 97 355 séjours anonymisés et incluant les codes diagnostiques, les données médicamenteuses, des données démographiques, les données biologiques et les courriers de sortie d'hospitalisation. Ce travail est organisé autour de 3 axes, dont les objectifs sont respectivement d'évaluer l'aptitude d'un jeu de règles de détection à identifier des contextes majorant l'effet anticoagulant des antivitamines K (AVK), d'identifier les déterminants de ces évènements en pratique réelle par une étude de cohorte historique et enfin d'étudier des problématiques liées à aux prescriptions inappropriées d'anticoagulants oraux.

**Résultats :** la première étude a montré qu'un système de détection à base de règles permet de caractériser les facteurs impliqués dans les surdosages en AVK avec une bonne sensibilité mais avec une faible valeur prédictive positive. Le second axe de travail a montré comment, par la réutilisation de données à des fins exploratoires, il est possible d'identifier des pistes d'amélioration de ces outils. Enfin le troisième axe de travail a mis en évidence des problématiques majeures dans la prise en charge des patients âgés souffrant de fibrillation atriale et dans l'utilisation des anticoagulants oraux directs.

**Discussion :** dans le domaine de l'anticoagulation ce travail ouvre des perspectives innovantes en vue de l'amélioration de la qualité des soins.

Coordonnées de l'auteur : laurieferret@gmail.com

Remerciements

**Au Directeur de cette thèse,**

**Monsieur le Professeur Michel Luyckx,**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de Pharmacologie Clinique et Thérapeutique à la Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille*

*Chef du Service de Pharmacie du Centre Hospitalier de Denain*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie pour les conseils précieux et rigoureux que vous m'avez prodigués. Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**Aux rapporteurs de cette thèse,**

**Monsieur le Professeur Olivier BOURDON**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université Paris Descartes*

*Laboratoire d'Éducatons et Pratiques de Santé UPRES EA 3412, Université Paris-Nord*

*Pharmacien chef de service au Centre Hospitalier Robert Debré, APHP*

*Vice-président de l' « European Society of Clinical Pharmacy »*

Vous m'avez fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse. Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Samuel LIMAT**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon*

*Chef du Pôle Pharmaceutique du Centre Hospitalier Universitaire de Besançon*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Aux examinateurs de cette thèse,**

**Monsieur le Professeur Régis Beuscart**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication à la faculté de médecine de Lille*

*Chef du Service d'Information et Archives Médicales du CHRU de Lille*

*Directeur du Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale*

*Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Travailler avec vous a été une expérience extrêmement enrichissante. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Pascal Odou**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur de pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille*

*Responsable de l'Institut de Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être examinateur de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Stéfan Darmoni**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier*

*Professeur d'Informatique Médicale à la Faculté de Médecine de Rouen*

*Chef service d'Informatique Biomédicale du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez accepter mes plus vifs remerciements et soyez assuré de mon profond respect.

**A toutes les personnes qui m'ont aidée ou ont participé à ce travail,**

Emmanuel Chazard, Grégoire Ficheur, Jean-Baptiste Beuscart, Emmanuel Handtschoewercker, Sophie Quenton, Johana Béné, Mehdi Djennaoui, Chloé Dumesnil, Béatrice Merlin, Julie Fulcrand, l'ensemble des soignants du Centre Hospitalier de Denain et enfin l'ensemble du consortium du projet PSIP.

**A ma famille,**

**A mes amis,**

**A mon compagnon Emmanuel**

Les recherches présentées ici ont reçu un financement du Seventh Framework Program de la Communauté européenne (FP7/2007-2013) sous convention de subvention n ° 216130 - le projet PSIP.





## Glossaire

**AAP** : AntiAgrégants Plaquettaires

**AIC** : Akaike Information Criterion

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**AOD** : Anticoagulants Oraux Directs

**ATC** : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique<sup>[1]</sup>

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVK** : AntiVitamines K

**CBU** : Contrat de Bon Usage

**CCAM** : Classification Commune des Actes Médicaux

**CME** : Commission Médicale d'Etablissement

**CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CDSS** : Système d'aide à la décision informatisé (Computerized Decision System Entry)

**CIM10** : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision)

**CPOE** : Systèmes de prescription connectée (Computerized Physician Order Entry)

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DMI** : Dossier Médical Informatisé

**Effet indésirable médicamenteux (EFI) = Adverse Drug Reaction (ADR)** : Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées

chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique. ».

**Evènement Indésirable Médicamenteux (EIM) = Adverse Drug Event (ADE) :** dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse, et résultant de soins appropriés, de soins inadaptés, ou d'un déficit de soins.

**Erreur médicamenteuse (EM) = Medication Error (ME) :** Ecart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est évitable. Les erreurs médicamenteuses ne sont pas toutes dommageables pour le patient.

**IC :** Insuffisance Cardiaque

**INR :** International Normalized Ratio

**IPP :** Inhibiteurs de la Pompe à Protons

**MDRD :** « Modification of the Diet in Renal Disease »

**NPU :** Nomenclature, Properties and Unit

**PAS :** Pression Artérielle Systolique

**PAM :** Pression Artérielle Moyenne

**PMSI :** Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**SNIIRAM :** Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie

**VKORC1 :** « Vitamin K Epoxyde Reductase Complex 1 »

**VPP :** Valeur Prédictive Positive

## Table des matières

Glossaire.....	9
I. Introduction.....	15
A. Définitions .....	15
1. Iatrogénie médicamenteuse .....	15
2. Prescription inappropriée.....	17
3. Qualité des soins .....	18
B. Rappel sur l'hémostase .....	18
1. Hémostase primaire .....	18
2. Hémostase secondaire.....	19
3. La fibrinolyse.....	20
C. La vitamine K .....	21
D. Les antivitamines K.....	22
1. Pharmacodynamie .....	22
2. Spécialités disponibles en France .....	23
3. Indications .....	25
4. Posologies.....	25
5. Pharmacocinétique.....	26
6. Interactions médicamenteuses .....	27
7. Interactions alimentaires.....	33
8. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi .....	34
9. Effets indésirables.....	35
10. Surveillance biologique .....	35
11. Conduite à tenir en cas de surdosage .....	36
E. Les anticoagulants oraux directs .....	38
1. Pharmacodynamie .....	38
2. Spécialités disponibles en France .....	38
3. Indications .....	39

4.	Posologies .....	40
5.	Pharmacocinétique.....	40
6.	Interactions médicamenteuses .....	41
7.	Contre-indications (physiologiques).....	42
8.	Effets indésirables.....	43
9.	Surveillance biologique .....	44
10.	Conduite à tenir en cas de surdosage .....	44
F.	Problématiques de pharmaco-épidémiologie, de pharmacie clinique et de qualité .....	45
1.	AVK et risque hémorragique.....	45
2.	AOD : risque hémorragique et bon usage .....	46
3.	Prise en charge de la fibrillation atriale .....	48
4.	Prescription inappropriée.....	52
G.	Méthodes de quantification des EIM.....	53
1.	Essais cliniques.....	53
2.	Pharmacovigilance.....	54
3.	Revue manuelle de dossiers.....	54
4.	Fouille de données .....	55
H.	La qualité à l'hôpital.....	55
I.	Le projet PSIP .....	57
1.	Objectifs.....	57
2.	Méthodes .....	58
3.	Outil ADE-Scorecards.....	58
J.	Objectifs des travaux de la thèse .....	60
II.	PARTIE II : Matériel et méthodes .....	61
A.	Matériel et méthodes communs aux trois axes de travail et modèle de données .....	61
1.	Données .....	61
2.	Agrégation des données.....	65

3. Contrôle de la qualité des données .....	71
4. ADE-Scorecards® et démarche qualité dans le centre hospitalier d'étude.....	75
B. Méthodologie de l'Axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards® .....	80
C. Méthodologie de l'axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données .....	88
1. Critères d'inclusion.....	88
2. Critères d'exclusion.....	89
3. Choix des données recueillies et mode de recueil de données .....	89
4. Informations supplémentaires acquises par relecture manuelle des cas.....	95
5. Etude statistique.....	98
D. Méthodologie de l'axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions.....	101
III. Résultats .....	112
A. Résultats de l'axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards® .....	112
B. Résultats de l'axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données..	117
1. Description de la population.....	117
2. Résultats de l'analyse statistique .....	121
C. Résultats de l'axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions.....	128
1. Les recommandations concernant la prévention du risque thromboembolique des patients souffrant de fibrillation atriale non valvulaire sont-elles suivies ?.....	128
2. Les conditions de prescription des AOD suivent-elles les recommandations ? .....	131
IV. PARTIE IV Discussion – Conclusion.....	136
A. Rappel contextuel .....	136
B. Discussion des résultats de l'étude .....	137

1. Axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards®.....	137
2. Axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données.....	140
3. Axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions d'anticoagulants .....	144
4. Limites communes aux 3 axes.....	151
C. Conclusion et perspectives de recherche .....	154
V. Liste des communications .....	155
VI. Références .....	157
VII. Figures.....	174
VIII. Tableaux .....	175
IX. Annexes.....	i

# I. Introduction

## A. Définitions

### 1. Iatrogénie médicamenteuse

Au cours de ces travaux nous allons traiter de la iatrogénie médicamenteuse. Ce concept général représente plusieurs types d'incidents : les effets indésirables médicamenteux, les événements indésirables médicamenteux, et les erreurs médicamenteuses. Un même événement peut correspondre plusieurs de ces types d'incidents à la fois, il est donc nécessaire de les définir précisément.

L'évènement indésirable médicamenteux (EIM), ou Adverse Drug Event (ADE) en anglais, est un « dommage survenant chez le patient, lié à sa prise en charge médicamenteuse, et **résultant de soins appropriés, de soins inadaptés, ou d'un déficit de soins**. Il peut se traduire notamment par l'aggravation de la pathologie existante, l'absence d'amélioration attendue de l'état de santé, la survenue d'une pathologie nouvelle ou prévenue, l'altération d'une fonction de l'organisme, une réaction nocive due à la prise d'un médicament. Cet événement indésirable médicamenteux **peut provenir d'une erreur médicamenteuse, ou d'un effet indésirable médicamenteux.**»<sup>[2]</sup>.

L'erreur médicamenteuse (EM) est définie comme un « **écart par rapport à ce qui aurait dû être fait** au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. Elle représente l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. » Par définition l'erreur médicamenteuse est évitable <sup>[3]</sup>. Les erreurs médicamenteuses ne sont pas toutes dommageables pour le patient.

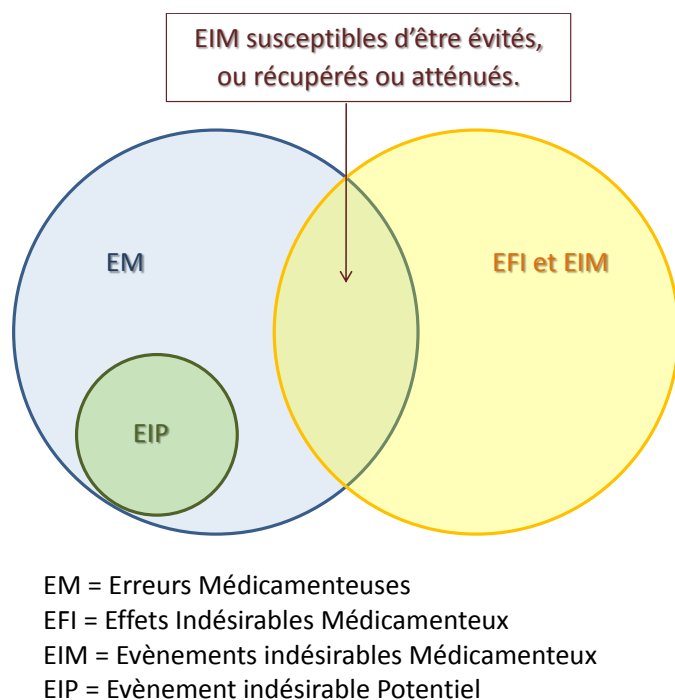
Lorsqu'une erreur médicamenteuse qui pourrait créer un dommage n'aboutit pas à un événement indésirable médicamenteux, on parle d'évènement indésirable potentiel <sup>[4]</sup>.

Selon la définition commune à l'Organisation Mondiale de la Santé et à la Communauté Européenne, un effet indésirable médicamenteux (EFI), ou Adverse Drug Reaction (ADR) dans sa dénomination anglo-saxonne, est une « *réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux **posologies normalement utilisées** chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique* ». La définition française, issue du



code de la santé publique, comprend également la notion de « *résultat d'un mésusage du médicament ou du produit* », elle rejoint donc la définition internationale des événements indésirables médicamenteux<sup>[5]</sup>. Les effets indésirables médicamenteux relèvent de la pharmacovigilance<sup>[6]</sup>.

La Figure 1 représente ces définitions de manière synthétique.



**Figure 1 : Relation entre événements indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses (d'après Morimoto<sup>[7]</sup>)**

La Food and Drug Administration (FDA) définit un événement indésirable comme sérieux lorsqu'il est à l'origine de l'un des effets suivants<sup>[8]</sup> :

- la mort
- la mise en cause du pronostic vital
- une hospitalisation
- une infirmité significative, persistante ou permanente (changement, trouble, dommage, perturbation d'une structure, fonction, activité physique ou de la qualité de vie)
- une anomalie congénitale
- la nécessité d'une intervention pour prévenir un dommage permanent

## Classification

Il existe deux classifications internationales des EIM :

- la classification WHO-ART<sup>[9]</sup> (World Health Organization Adverse Reactions Terminology), de l'Uppsala Monitoring Centre (UMC), centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des médicaments
- la classification MedDRA<sup>[10]</sup> (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Ces classifications permettent d'aider la documentation et l'enregistrement des événements indésirables liés aux produits médicaux.

Dans ces travaux nous nous intéresserons aux facteurs majorant le risque hémorragique sous antivitamines K (AVK). La définition d'une hémorragie grave dans le contexte d'un traitement par AVK selon la Haute Autorité de Santé est définie par la présence d'au moins un des critères suivants<sup>[11]</sup> :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- instabilité hémodynamique ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- site hémorragique pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou les fonctions d'un organe (hémorragie intracrânienne ou intraspinale ; hémorragie rétro-orbitaire ou intraoculaire; hémothorax, hémopéritoine ou rétropéritoine, hémopéricarde; hématome musculaire profond et / ou syndrome de loges, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose).

## **2. Prescription inappropriée**

La prescription inappropriée (PI) désigne les prescriptions résultant d'une mauvaise évaluation de la balance bénéfice-risque, notamment lorsqu'il existe une alternative plus sûre, ainsi que l'emploi de médicaments à une dose ou sur une durée inadaptée, la prescription de médicaments incompatibles avec une pathologie du patient ou un autre médicament du traitement, et enfin la sous-utilisation de médicaments potentiellement bénéfiques <sup>[12]</sup>. Ce concept sera développé plus loin (cf paragraphe I.F.4)

### 3. Qualité des soins

Nous nous intéressons également dans ces travaux à la qualité des soins à l'hôpital. La définition la plus communément employée est celle de l'Institute Of Medicine<sup>[13]</sup>, traduite de l'anglais par nos soins : la qualité des soins est « la capacité des services de santé destinés aux individus et aux populations d'augmenter la probabilité d'atteindre les résultats de santé souhaités, en conformité avec les connaissances professionnelles du moment. » Ce concept sera également développé plus loin (cf paragraphe I.H).

## B. Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est le processus physiologique par lequel un saignement est arrêté par la formation d'un thrombus, ou caillot, au niveau d'une lésion vasculaire. L'hémostase se déroule en deux temps<sup>[14-16]</sup>. Elle commence par l'hémostase primaire durant laquelle les plaquettes s'agrègent au niveau de la lésion, formant ainsi le « clou plaquettaire ». Cette étape est suivie de l'hémostase secondaire, également appelée coagulation, par laquelle un caillot de fibrine est formé et achève de stopper l'hémorragie. Après cicatrisation de la plaie, la fibrinolyse permet de détruire le caillot qui a été formé.

### 1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire<sup>[14-16]</sup> se déclenche lors d'une lésion de la continuité de l'endothélium vasculaire. Elle comporte un temps vasculaire, au cours duquel une vasoconstriction réflexe des capillaires sanguins se produit. Ceci a pour effet de réduire le flux sanguin et de favoriser l'interaction des plaquettes et du sous-endothélium. Le deuxième temps est le temps plaquettaire : caractérisé par une interaction entre les plaquettes et le collagène du sous-endothélium vasculaire qui a été démasqué par la lésion. Cette interaction se fait principalement au moyen de la glycoprotéine GPIb présente à la surface des plaquettes et par l'intermédiaire du facteur de Willebrand. Les plaquettes sont ainsi activées, leur forme devient sphérique et une modification conformationnelle de leurs glycoprotéines de surface GPIIb/IIIa leur permet de fixer le fibrinogène et de s'agréger entre elles, en présence de calcium, pour former le « clou plaquettaire » ou « thrombus blanc ». Les plaquettes activées sécrètent par ailleurs des agonistes secondaires (ADP, adrénaline, noradrénaline, thromboxane A2) qui favorisent la formation de ce clou plaquettaire (Figure 2).

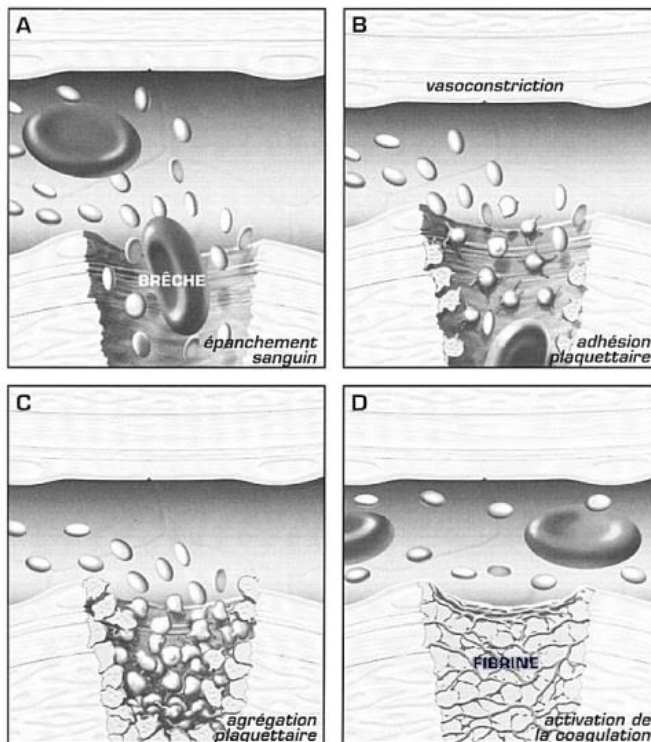


Figure 2 : hémostase primaire (D'après B.Boneu et JP.Cazenave<sup>[17]</sup>)

## 2. Hémostase secondaire

La cascade de coagulation est constituée de deux voies qui mènent à la formation de fibrine à partir du fibrinogène : la voie extrinsèque, ou exogène, qui est la voie principale et la voie intrinsèque, ou endogène (Figure 3)<sup>[14,15,18]</sup>.

Le rôle principal de la voie extrinsèque est de générer très rapidement une grande quantité de thrombine (facteur IIa). Elle fait intervenir les facteurs VII, IX, X et le facteur tissulaire. La voie intrinsèque de la coagulation quant à elle fait intervenir les VIII, IX, X, XI et XII de la coagulation, le kininogène de haut poids moléculaire, la prékallicréine, l'ion calcium et le facteur 3 plaquettaire. Les facteurs de la coagulation sont activés au cours du processus, leur forme activée se note avec un « a », par exemple le facteur Xa est la forme activée du facteur X).

La voie commune fait intervenir les facteurs Va et Xa ainsi que l'ion calcium et des phospholipides afin de former le complexe pro-thrombinase, qui permet l'activation de la thrombine (transformation du facteur II en facteur IIa).

L'ensemble des cascades enzymatiques de l'hémostase secondaire est représenté par le schéma ci-dessous (Figure 3) :

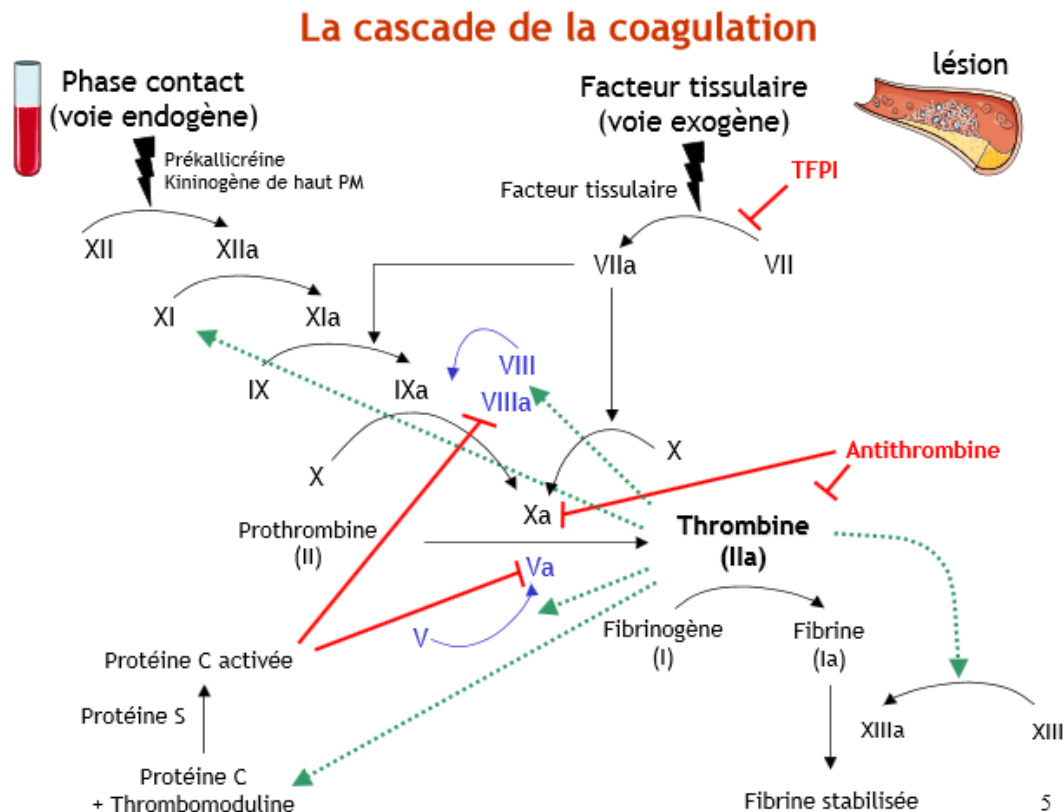


Figure 3 : hémostasie secondaire (d'après B.Richard<sup>[19]</sup>)

### 3. La fibrinolyse

La fibrinolyse est le processus par lequel la fibrine est dégradée par la plasmine et est dissoute au terme d'un délai suffisant pour la cicatrisation<sup>[15,20]</sup>. Le plasminogène sanguin possède une affinité pour la fibrine et est incorporé au caillot lors de sa formation. Quelques jours après la formation du caillot, l'endothélium vasculaire commence à sécréter l'activateur tissulaire du plasminogène. Le plasminogène est ainsi activé en plasmine, qui fragmente la fibrine. Avec la kallicréine, la plasmine active également l'urokinase, qui active elle-même la plasmine, entraînant l'amplification de la fibrinolyse. Ce processus s'interrompt par l'intervention de l'alpha-2 antitrypsine et des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1 et PAI-2).

## C. La vitamine K

La vitamine K est une vitamine liposoluble découverte par Carl Henrik Dam au cours de travaux, publiés en 1935<sup>[21]</sup>, initialement destinés à l'étude de la synthèse du cholestérol. Au cours de leurs études C.H. Dam et ses collaborateurs ont découvert qu'un régime pauvre en lipides entraînait des hémorragies chez l'animal, indépendamment de l'ajout de cholestérol dans l'alimentation. L'année suivante il extrait cette molécule, baptisée « vitamine K » de plusieurs aliments<sup>[22]</sup>. Cette découverte lui a valu le prix Nobel de Médecine et de physiologie en 1943.

La vitamine K présente dans le corps humain existe sous plusieurs formes :

- La phylloquinone (vitamine K1) : cette forme de la vitamine K est synthétisée par les plantes et les cyanobactéries. Elle est apportée par l'alimentation, notamment par les légumes verts (choux, épinards, salade, asperges...), les huiles végétales et les fruits<sup>[23-25]</sup>.
- Les ménaquinones (vitamine K2) : celles qui sont présentes dans l'organisme humain proviennent pour partie de l'alimentation (foie, fromages) et l'autre partie est synthétisée par les bactéries intestinales<sup>[23-25]</sup>.

Il existe une troisième forme de vitamine K, la vitamine K3 ou ménadione, qui n'est produite que par synthèse<sup>[26]</sup>.

Les apports journaliers recommandés de vitamine K sont de 60 à 120µg.

La vitamine K intervient dans l'activation des facteurs II, VII, IX et X de la coagulation ainsi que dans la synthèse de deux inhibiteurs de la coagulation : les protéines C et S.

Les précurseurs de ces molécules contiennent de l'acide glutamique, qui est transformé en acide gamma-carboxy-glutamique par une gamma-carboxylase, leur permettant ainsi de fixer l'ion calcium  $\text{Ca}^{2+}$  et d'interagir avec les phospholipides des membranes cellulaires. La vitamine K réduite (vitamine K hydroxyquinone) est un cofacteur de cette gamma-carboxylase<sup>[26,27]</sup>. Au cours de la réaction, la vitamine K hydroxyquinone est oxydée en vitamine K-époxyde. La régénération de sa forme réduite est réalisée par l'intervention de la vitamine K époxyde réductase, également appelée « Vitamin K Epoxyde Reductase Complex 1 » (VKORC1). Le cycle de la vitamine K est représenté dans la Figure 4.

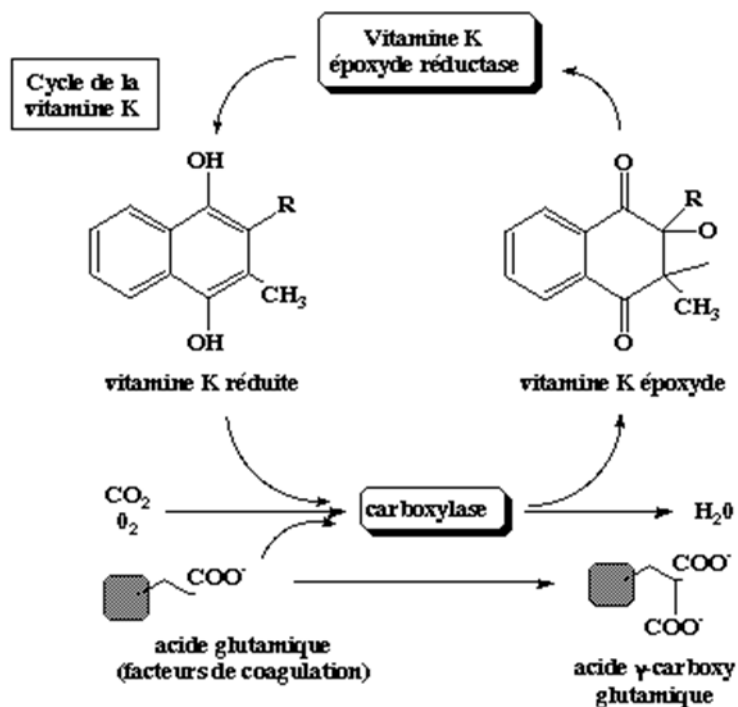


Figure 4 : cycle de la vitamine K. (adapté de Le Bonniec<sup>[28]</sup>)

## D. Les antivitamines K

### 1. Pharmacodynamie

Les antivitamines K (AVK) exercent leur action au niveau de l'hépatocyte, où ils inhibent de manière compétitive la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.C, la VKORC1 est responsable de la réduction de la vitamine K, pour la régénérer après sa contribution à la gamma-carboxylation des résidus glutamiques des facteurs II, VII, IX, et X de la coagulation, ainsi que les protéines C, S et Z. Ainsi ils inhibent indirectement la synthèse des formes actives de ces facteurs de la coagulation (Figure 5).

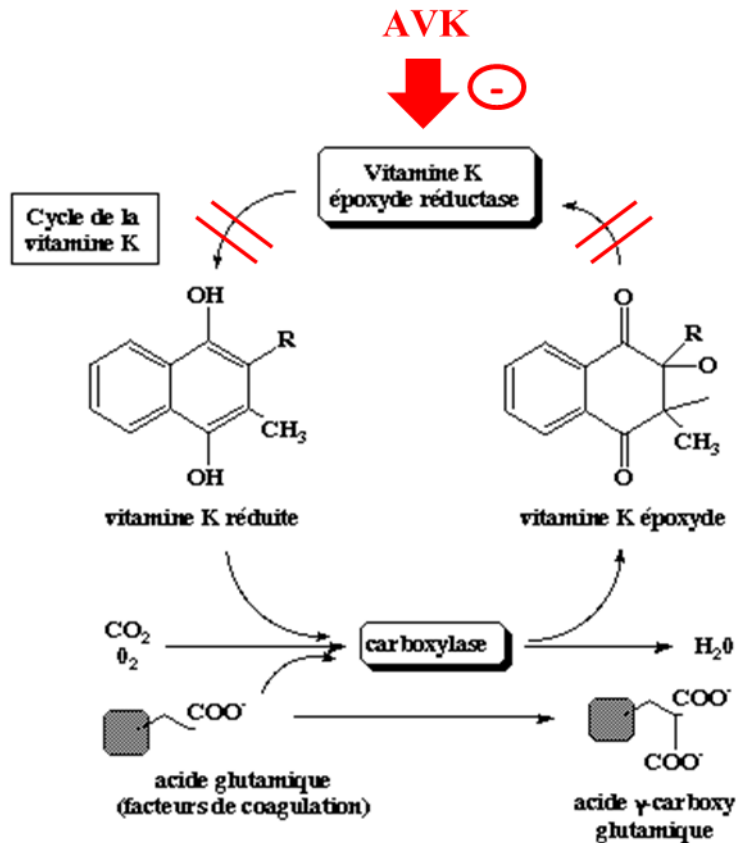


Figure 5 : Mécanisme d'action des AVK (adapté de Le Bonniec<sup>[28]</sup>)

Ces facteurs de coagulation sont éliminés de l'organisme selon leur mécanisme usuel, avec des demi-vies d'élimination allant de 6 heures pour le facteur VII et la protéine C à 2 ou 3 jours pour les facteurs X et II<sup>[29-32]</sup>. Ceci explique le délai de 2 à 4 jours nécessaire à l'obtention de l'équilibre du traitement. L'hypoprothrombinémie survient dans les 36 à 72 heures suivant l'administration des AVK, elle serait la principale responsable de l'activité anticoagulante des AVK<sup>[33]</sup>.

Lorsque le traitement est suspendu, l'action anticoagulante peut persister 3 à 4 jours<sup>[29-32]</sup>.

## 2. Spécialités disponibles en France

Il existe deux types d'AVK (Figure 6) :

- les dérivés coumariniques, tels la warfarine, l'acénocoumarol et la phenprocoumone,
- les dérivés de l'indane-dione, notamment la fluindione



La structure chimique de ces molécules est représentée dans la Figure 6.

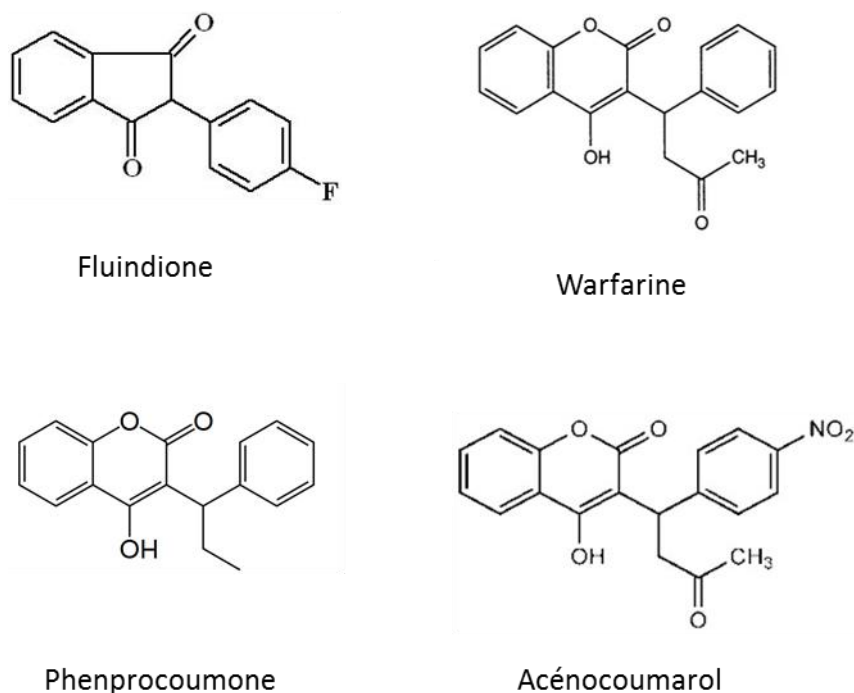


Figure 6 : Structure moléculaire des antivitamines K

Les spécialités disponibles en France sont représentées dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : spécialités disponibles en France

DCI	Spécialités disponibles en France	Code ATC	Statut
Fluindione	PREVISCAN® 20 mg comprimé	B01AA12	AMM
	COUMADINE® 2mg comprimé	B01AA03	AMM
Warfarine	COUMADINE® 5mg comprimé	B01AA03	AMM
	WARFARIN SODIUM® 1 mg/ml suspension buvable	B01AA03	ATU nominative
Acénocoumarol	MINISINTROM® 1mg comprimé	B01AA07	AMM
	SINTROM® 4 mg comprimé	B01AA07	AMM
Phenprocoumon	MARCOUMAR® 3 mg comprimé	B01AA04	ATU nominative

DCI : Dénomination Commune Internationale

ATC : classification Anatomique Thérapeutique et Chimique<sup>[1]</sup>

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

La warfarine est l'AVK le mieux évalué. En effet, il s'agit de l'AVK le plus prescrit au niveau mondial et notamment dans les pays anglo-saxons, ainsi la plupart des études sur les AVK ont été réalisées avec cette molécule<sup>[33,34]</sup>. Pourtant en France, c'est la fluindione qui est majoritairement prescrite. Au troisième trimestre 2013, elle représentait 85% des prescriptions d'AVK, contre 9% pour la warfarine et 6% pour l'acénocoumarol<sup>[35]</sup>.

### 3. Indications

Les indications des AVK peuvent être curatives ou préventives. Elles sont les suivantes<sup>[29-32]</sup> :

- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (fibrillation atriale, flutter, tachycardie atriale, certaines valvulopathies mitrales, présence d'une prothèse valvulaire.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais de l'héparine.
- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes et traitement préventif de leurs récurrences, en relais de l'héparine.
- Traitement curatif de l'embolie pulmonaire et traitement préventif de la récurrence, en relais de l'héparine.

### 4. Posologies

Il existe une très grande variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement par AVK. La posologie est adaptée en fonction de la réponse au traitement, évaluée par le suivi biologique, qui sera détaillé dans le paragraphe I.D.10. Les doses initiales recommandées sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Posologie initiale et ajustements de dose des AVK bénéficiant d'une AMM en France<sup>[36]</sup>**

DCI	Spécialités	Dose initiale et ajustement
Fluindione	PREVISCAN®	20 mg/j puis ajustement par paliers de 5 mg
Acénocoumarol	SINTROM®, MINISINTROM®	4mg/j puis ajustement par paliers de 1 mg
Warfarine	COUMADINE®	Dose initiale de 5 mg puis ajustement par paliers de 1 mg

DCI : Dénomination Commune Internationale

Chez les patients dont le risque hémorragique est plus élevé, la dose initiale peut être plus faible. Ces patients sont ceux dont le poids est inférieur à 50 kg, les patients âgés, et les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez le sujet très âgé la dose moyenne d'équilibre est généralement de 1/2 à 3/4 de la dose habituelle chez le sujet jeune<sup>[29,30,30-32]</sup>.

Il est possible d'alterner deux doses différentes sur 2 ou 3 jours de manière à affiner la posologie.

Les anticoagulants oraux disposant d'une AMM en France se présentent sous la forme de comprimés. L'administration consiste en une prise par jour de la dose prescrite, de préférence le soir à heure fixe et avec un verre d'eau. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci peut être prise jusqu'à 8 heures après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai la prise doit être annulée et ne surtout pas être administrée concomitamment avec la dose du jour suivant.

## 5. Pharmacocinétique

### a) Généralités

Les AVK sont absorbés rapidement dans le tube digestif. Leur liaison aux protéines plasmatiques est forte, avec une liaison à 97% à l'albumine qui peut expliquer en partie les interactions avec les autres médicaments fortement liés à l'albumine (voir « Interactions médicamenteuses », paragraphe I.D.6). Seule la fraction plasmatique libre est active et métabolisée.

La métabolisation des AVK se produit au niveau hépatique<sup>[29,30,30-32]</sup> où elle est principalement assurée par les cytochromes P450 et notamment le CYP2C9<sup>[34,37-41]</sup>. Dans une moindre mesure, CYP2C19 et le CYP1A2 interviennent également dans le métabolisme de l'acénocoumarol et de la warfarine. Le CYP3A4 intervient quant à lui dans le métabolisme de la warfarine.

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. Les antivitamines K traversent la barrière transplacentaire. La warfarine et l'acénocoumarol passent très légèrement dans le lait maternel mais aucune étude n'a retrouvé de concentrations sanguines détectables chez les nouveau-nés allaités<sup>[42]</sup>. La fluindione et en revanche passe en plus grande quantité dans le lait maternel et est contre-indiquée en cas d'allaitement.

Les demi-vies d'élimination de la fluindione, la warfarine et l'acénocoumarol sont respectivement de 31 heures, 35 à 45 heures et de 8 heures<sup>[29,30,30-32]</sup>.

### b) Polymorphisme génétique

La grande variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK serait en partie liée à un polymorphisme génétique, en particulier au niveau de deux gènes. Le premier gène code pour la cible pharmacologique des AVK : la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Le second gène code pour le cytochrome CYP2C9, principal responsable du métabolisme hépatique des AVK. Certains allèles de ces gènes entraînent une hyperréactivité aux AVK, se manifestant par une réponse plus rapide et une posologie nécessaire à l'état d'équilibre plus faible que chez les patients possédant les allèles dits « sauvages »<sup>[40,43-46]</sup>. Certaines rares mutations du gène VKORC1 peuvent au contraire entraîner une résistance aux AVK<sup>[47,48]</sup>. La fréquence de ces allèles dans la population générale est élevée et dépend de l'origine ethnique. L'allèle muté CYP2C9\*2 est porté par 10 à 23% de la population en France tandis que l'allèle muté CYP2C9\*3 est porté par 10 à 15% de cette population. La possession d'un seul allèle muté du CYP2C9 suffit à réduire le métabolisme des AVK chez les patients qui en sont porteurs<sup>[26,49,50]</sup>. La forme mutée de VKORC1 serait quant à elle présente dans 16% de la population caucasienne<sup>[26]</sup>.

Un polymorphisme du CYP4F2 a également été identifié comme pouvant influencer la réponse aux AVK. Ce cytochrome est responsable de l'hydroxylation de la vitamine K afin de la solubiliser pour l'éliminer.

L'intérêt pharmaco-économique du génotypage pour les gènes VKORC1 et CYP2C9 demeure à l'heure actuelle controversé<sup>[51]</sup>.

## 6. Interactions médicamenteuses

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite et des effets indésirables potentiellement graves. Par conséquent une attention particulière doit être portée aux potentielles interactions médicamenteuses lors de la mise en place d'un tel traitement, et lors de toute modification thérapeutique. Les interactions médicamenteuses des AVK sont nombreuses. Elles seront étudiées dans ces travaux c'est pourquoi nous les décrivons en détail ici. Néanmoins de très nombreux cas d'interaction potentielle avec les AVK sont rapportés dans la littérature, c'est pourquoi cette liste n'est pas exhaustive. Ces interactions ont principalement été décrites pour la warfarine mais sont usuellement appliquées aux autres AVK. Elles relèvent de plusieurs mécanismes<sup>[29-33,42,52-54]</sup> que nous décrivons ci-dessous.

a) *Interactions majorant l'effet des AVK*

(1) Augmentation de la forme libre par compétition vis-à-vis des protéines plasmatiques

Dans le plasma, les AVK sont liés à 97% à l'albumine. Ils entrent donc en compétition avec les médicaments qui possèdent également une forte liaison à cette protéine. Ces molécules peuvent déplacer la liaison des AVK à l'albumine, augmentant ainsi la fraction libre (active) des AVK dans le sang.

**Contre-indications absolues :**

- Salicylés à dose supérieure ou égale à 3 g/j ou dose unitaire inférieure ou égale à 1 g/prise
- Salicylés à moins de 3 g/j ou dose unitaire supérieure à 500 mg/prise en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal
- Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens pyrazolés

**Associations déconseillées :**

- Salicylés à moins de 3 g/j en l'absence d'ulcère gastroduodéal
- Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) par voie systémique

**Précautions d'emploi :**

- Sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizole)
- Phénytoïne
- Fibrates

## (2) Augmentation de la forme libre par inhibition de la métabolisation des AVK

Les AVK sont des substrats des CYP2C9 et 2C19 principalement. Les médicaments possédant une action inhibitrice sur ces cytochromes empêchent l'élimination des AVK.

### **Contre-indication :**

- Miconazole par voie générale ou systémique

### **Précautions d'emploi :**

- Dérivés imidazolés et triazolés
- Amiodarone
- Cimétidine à partir d'une posologie de 800mg/jour (effet dose dépendant)
- Disulfirame notamment avec la warfarine
- Allopurinol
- Propafénone
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (d'autres mécanismes sont évoqués dans la littérature, tels que le déplacement de la liaison des AVK aux protéines plasmatiques, et une diminution de la vitamine K<sup>[55]</sup>)

L'effet inhibiteur enzymatique de l'amiodarone sur l'INR est constaté selon les études entre 3 jours et une semaine après l'initiation du traitement<sup>[42,56,57]</sup>. Les doses nécessaires à l'obtention de l'état d'équilibre sous AVK sont généralement plus faibles lorsqu'ils sont associés à l'amiodarone. Lors de l'arrêt de ce médicament, son effet inhibiteur enzymatique peut persister plusieurs semaines en raison de sa très longue demi-vie d'élimination. Il est à noter que l'amiodarone peut entraîner une thyrotoxicose qui elle-même peut majorer l'effet des AVK.

## (3) Augmentation du risque hémorragique par effet analogue :

Les médicaments qui augmentent le risque hémorragique peuvent potentialiser l'effet des AVK. Les salicylés et les AINS, outre leur interaction pharmacocinétique à type de déplacement des AVK de leur liaison à l'albumine, possèdent un effet antiagrégant plaquettaire et un effet irritant de la muqueuse gastrique qui peuvent majorer le risque hémorragique. A fortes doses (supérieures à 4g), les salicylés ont également un effet

hypothrombinémiant réversible à la vitamine K<sup>[42]</sup>. Ces molécules sont donc contre-indiquées avec les AVK à certaines posologies (cf paragraphe I.C.5.a).

Les autres molécules possédant un effet analogue aux AVK sont listées ci-dessous :

**Précautions d'emploi :**

- Anti-Agrégants Plaquettaires (AAP) en dehors de l'aspirine
- Héparines et dérivés (fondaparinux)
- Thrombolytiques

(4) Diminution de la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants :

Les androgènes modifient la synthèse des facteurs vitamine K dépendants ce qui pourrait expliquer les cas rapportés de majoration du risque hémorragique sous AVK. Une interaction pharmacocinétique est également évoquée<sup>[42]</sup>. Des précautions d'emploi sont requises lors de l'emploi de ces molécules avec des AVK. Un mécanisme similaire pourrait être évoqué pour le danazol mais peu de données permettent d'expliquer l'augmentation du risque hémorragique avec ce médicament.

(5) Augmentation du catabolisme des facteurs de coagulation vitamine K dépendants :

Les hormones thyroïdiennes augmentent le catabolisme des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, entraînant une hypocoagulabilité. Elles demandent des précautions d'emploi.

(6) Diminution de la synthèse endogène de vitamine K

Une partie de la vitamine K2 présente dans le corps humain est synthétisée par les bactéries de la flore intestinale, comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.C. Les antibiotiques à large spectre réduisent cette flore, ceci pourrait indirectement majorer l'effet des AVK. Ils font l'objet de précautions d'emploi.

(7) Mécanisme mal décrit

Un certain nombre de médicaments ont montré qu'ils peuvent majorer l'effet des AVK mais il existe à ce jour peu de données permettant de préciser le mécanisme de ces interactions. Ces médicaments sont les suivants :

### **Association déconseillée :**

- 5-Fluorouracile et par extrapolation tégafur et capécitabine
- Noscapine (inhibition enzymatique évoquée)

### **Précautions d'emploi**

- Céphalosporines (notamment céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone). La céfopérazone et le céfotétan ne sont plus commercialisés en France. Des cas d'augmentation de l'INR ont également été rapportés avec le céfixime, le céfclor<sup>[42]</sup>.
- Amoxicilline
- Fluoroquinolones
- Cyclines
- Antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS)
- Macrolides
- Paracétamol à des doses supérieures ou égales à 4g et pendant 4 jours
- Tramadol
- Colchicine
- Proguanil
- Pentoxifylline
- Vitamine E à des doses supérieures à 500mg
- Tamoxifène
- Cisapride
- Benzbromarone
- Tibolone
- Glucocorticoïdes par voie générale ou rectale, sauf l'hydrocortisone.

### ***Cas des antibiotiques***

De nombreux antibiotiques sont associés à une augmentation du risque hémorragique sous AVK ou à l'élévation de l'INR. Plusieurs causes possibles ont été évoquées dans la littérature, notamment l'induction d'une thrombocytopénie par myélosuppression ou par des mécanismes immunologiques, l'inhibition des fonctions plaquettaires ou encore une interaction avec le cycle de la vitamine K<sup>[42,58]</sup>. La contribution du syndrome infectieux ou inflammatoire en lui-même ne peut être écartée rendant l'établissement de la causalité difficile. En effet le syndrome infectieux pourrait augmenter le catabolisme des facteurs de la coagulation en induisant un état hypermétabolique<sup>[42]</sup>. Des études réalisées sur l'animal ont



également montré que l'état infectieux diminuerait l'activité des cytochromes P450, réduisant ainsi le métabolisme hépatique des AVK<sup>[59]</sup>.

### ***Cas des glucocorticoïdes***

Les glucocorticoïdes sont à la fois associés à un risque de réduction de l'effet des AVK et à un risque de potentialisation de leurs effets, par des mécanismes mal élucidés. Ces molécules, notamment par voie générale ou rectale, ont été associées à une hypercoagulabilité sanguine et des augmentations de l'INR sous AVK<sup>[60-63]</sup>. Inversement, des cas d'augmentation de la coagulabilité sanguine sous corticoïdes ont été décrits en l'absence d'anticoagulants et ces molécules, notamment la dexaméthasone, ont un effet inducteur enzymatique sur les cytochromes P450. On pourrait donc s'attendre à une réduction de l'effet des AVK<sup>[42]</sup>.

Par ailleurs, les corticostéroïdes peuvent augmenter le risque hémorragique en fragilisant les muqueuses notamment digestives et en induisant une fragilité vasculaire<sup>[54]</sup>.

Pour toutes ces raisons, l'utilisation de ces molécules avec des AVK nécessite une surveillance accrue. Lors de l'introduction de glucocorticoïdes chez un patient sous AVK un contrôle de l'INR doit être fait au 8e jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

### **b) *Interactions diminuant l'effet des AVK***

#### **(1) Diminution de la forme libre des AVK par induction enzymatique**

Les inducteurs enzymatiques augmentent la métabolisation hépatique des AVK, accélérant leur élimination et réduisant leurs effets.

#### **Contre-indication :**

- Millepertuis

#### **Précautions d'emploi :**

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : phénobarbital, primidone, carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne.
- Rifampicine
- Griséofulvine
- Aminogluthetimide
- Bosentan

- Azathioprine
- Mercaptopurine
- Névirapine
- Efavirenz
- Ritonavir
- Aprépitant

## (2) Diminution de l'absorption intestinale des AVK

Certains médicaments pourraient diminuer la biodisponibilité orale des AVK en réduisant son absorption au niveau intestinal. Elles relèvent des précautions d'emploi :

- Colestyramine
- Sucralfate
- Antiacides

## 7. Interactions alimentaires

Une variation de l'apport externe de vitamine K par les aliments peut contrarier l'effet des AVK. Un apport plus important de vitamine K peut réduire l'effet anticoagulant des AVK tandis qu'une diminution de l'apport alimentaire de vitamine K peut augmenter leur effet. Les aliments riches en vitamine K sont principalement représentés par les choux et aliments de la même famille (brocolis), les asperges, les pois, le soja, les épinards et la salade. Ces aliments ne sont pas proscrits lors d'un traitement par AVK, ils doivent simplement être consommés d'une manière régulière permettant de maintenir un apport en vitamine K constant.

L'effet de l'alcool sur les AVK est controversé. Des études et quelques cas rapportés dans la littérature laissent supposer qu'il pourrait majorer la concentration sanguine des AVK, d'autres études infirment cette hypothèse<sup>[42]</sup>. En cas de consommation chronique il réduirait le taux plasmatique de warfarine, probablement par induction enzymatique. Néanmoins des cas d'augmentation de l'INR chez des patients alcooliques chroniques ont été rapportés en cas d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, lorsque la consommation alcoolique n'était pas régulière<sup>[42,53]</sup>. Il est à noter que l'alcool peut être utilisé comme excipient dans certaines spécialités.

Le jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4), le jus de canneberge et certaines herbes (boldo, fenugrec et quilinggao notamment) ont également été cités dans la littérature comme pouvant majorer l'effet des AVK, tandis que le ginseng diminuerait leur effet<sup>[52]</sup>.

## 8. Contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. En effet leur métabolisme est principalement hépatique. Par ailleurs l'insuffisance hépatique est à l'origine d'une hypoalbuminémie par défaut de synthèse qui peut majorer la fraction libre plasmatique des AVK<sup>[29,30,32]</sup>.

Ces médicaments sont tératogènes, aussi leur utilisation chez la femme enceinte ne doit être envisagée qu'exceptionnellement lorsque l'héparine ne peut pas être employée. En cas de poursuite d'antivitamines K pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. La fluindione est contre-indiquée en cas d'allaitement. L'allaitement est possible sous traitement par warfarine et coumadine, cependant si l'allaitement est exclusif un apport en vitamine K1 est recommandé aux doses usuelles.

Enfin, en cas d'hypersensibilité aux AVK, leur usage est naturellement contre-indiqué. Le Préviscan® est également contre-indiqué en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé parmi ses excipients.

Leur utilisation est déconseillée dans tous les contextes à risque hémorragique (maladie hémorragique, troubles de la coagulation, troubles de l'hémostase, ulcère gastroduodéal, hypertension artérielle non contrôlée, etc.) et dans certains troubles alimentaires (syndrome de malabsorption par exemple).

Une vigilance accrue est recommandée en cas d'insuffisance rénale et chez la personne âgée. Leur utilisation est déconseillée si l'insuffisance rénale est sévère.

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes sont possibles et doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie.

La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui justifie l'arrêt du traitement AVK avec un relais si nécessaire par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence

Au cours d'un traitement anticoagulant, les injections intra musculaires sont à éviter en raison du risque d'hématome.

## 9. Effets indésirables

Les complications hémorragiques constituent les principaux effets indésirables des AVK. Ce risque augmente avec l'intensité de l'anticoagulation et la durée du traitement. Les hémorragies sont favorisées par la présence de lésions sous-jacentes susceptibles de saigner (cancers digestifs, ulcère gastroduodénal) et les associations médicamenteuses majorant l'effet des AVK. Elles surviennent ainsi fréquemment lors du relais avec le traitement héparinique. Les données épidémiologiques correspondant aux hémorragies sous AVK seront présentées plus loin (cf paragraphe I.F.1).

Un sous-dosage en AVK peut en revanche être à l'origine de complications thrombo-emboliques, reflétant l'inefficacité du traitement.

Les autres effets indésirables potentiels des AVK sont principalement des manifestations d'origine immuno-allergiques, notamment avec la fluindione (PREVISCAN®) (cytopénies, néphrites et manifestations dermatologiques notamment). Quelques cas d'atteintes hépatiques à type de cholestase ou d'hépatite ont été décrits, ainsi que des cas de pancréatite aiguë<sup>[53]</sup>.

## 10. Surveillance biologique

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La variabilité inter-individuelle de la réponse aux AVK est grande, et les facteurs de déséquilibre du traitement sont nombreux. Les doses des AVK doivent être adaptées afin de rester dans l'intervalle thérapeutique cible.

Le contrôle de l'équilibre du traitement se fait au moyen de la mesure de l'INR (International Normalized Ratio), qui reflète le taux de prothrombine (TP) du patient<sup>[33]</sup>. Le taux de prothrombine est lui-même une expression du Temps de Quick (TQ) en pourcentage de l'activité du plasma d'un ensemble de témoins. Cette mesure biologique permet d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation et donc d'estimer la diminution des taux des facteurs vitamine K dépendants II, VII et X. L'INR permet de s'affranchir de la variabilité des mesures entre les laboratoires. Il est calculé à par élévation du rapport du TQ du patient à celui d'un ensemble de témoins à l'indice ISI (Index de Sensibilité Internationale) qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour la réalisation du test.

En France, l'INR cible est situé dans une fourchette de 2 à 3 dans la plupart des indications. Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, l'INR cible peut être inchangé ou plus élevé jusqu'à une fourchette de 3,5 à 4,5 en fonction du risque thrombogénique de la prothèse<sup>[64]</sup>. En l'absence d'AVK la valeur de l'INR est de 1.

Lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le premier contrôle de l'INR doit avoir lieu dans les 48 +/- 12 heures après la première administration, puis 3 à 6 jours plus tard selon le résultat. Les contrôles doivent ensuite être répétés tous les 3 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR. Ils peuvent ensuite être espacés jusqu'à un délai maximal d'un mois. Lors d'une modification de posologie, le premier contrôle de l'INR doit être réalisé 2 à 4 jours après la modification, puis tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation<sup>[36]</sup>.

## 11. Conduite à tenir en cas de surdosage

### a) *Prise en charge d'un surdosage asymptomatique*

Nous reportons ici les recommandations de la Haute autorité de Santé (HAS) pour la prise en charge des surdosages en AVK<sup>[11]</sup>. En cas de surdosage asymptomatique, selon l'INR du patient et en fonction de son INR cible, la conduite à tenir peut consister en un simple saut d'une prise, ou en l'arrêt du traitement, ou en l'administration de vitamine K à faible dose ou à forte dose (Tableau 3) :

**Tableau 3 : recommandations en cas de surdosage asymptomatique (d'après HAS[11])**

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement</li> <li>1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement</li> <li>5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

Quel que soit le type de surdosage survenu, les mesures suivantes doivent être appliquées :

- un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les attitudes précédemment décrites sont reconduites ;
- la cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie ;

- la surveillance ultérieure de l'INR est celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

b) *Prise en charge d'un surdosage symptomatique*

En cas d'hémorragie spontanée ou traumatique, plusieurs prises en charges sont possibles en fonction de la gravité des signes.

Une hémorragie sans signes de gravité ne nécessite pas une hospitalisation et une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée, si l'environnement médico-social du patient le permet.

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière, au cours de laquelle des concentrés du complexe prothrombinique sont administrés en urgence, en association à 10mg de vitamine K. L'objectif est d'obtenir un INR inférieur à 1,5. Une fois cet objectif atteint l'INR est contrôlé 6 à 8h plus tard et toutes les 24 heures pendant la période critique. La vitamine K peut être administrée de nouveau toutes les 12 heures<sup>[36]</sup>. Le détail de la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave est représenté par la Figure 7.

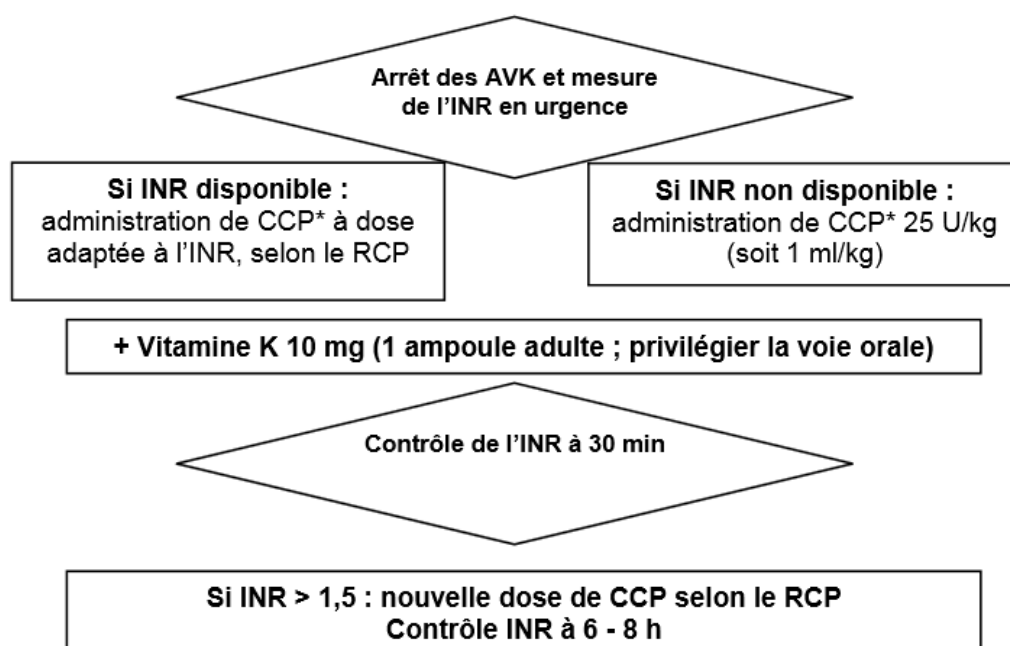


Figure 7 : conduite à tenir en cas d'hémorragie grave sous traitement par AVK (d'après HAS<sup>[65]</sup>)

Que l'hémorragie soit grave ou non le bilan étiologique du saignement doit être réalisé et une mesure en urgence de l'INR doit être réalisée. En cas de surdosage, les mêmes mesures que celles décrites pour le surdosage asymptomatique sont recommandées<sup>[65]</sup>.

Les critères de gravité d'une hémorragie selon la HAS <sup>[65]</sup> ont été décrits dans le paragraphe I.A.1.

## E. Les anticoagulants oraux directs

Les inconvénients liés à la gestion des traitements par AVK ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules pouvant constituer une alternative à ce traitement de référence. Les anticoagulants directs oraux sont le fruit de leurs recherches et ont commencé à arriver sur le marché depuis sept ans.

### 1. Pharmacodynamie

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont des inhibiteurs directs des facteurs de la coagulation. On en distingue deux types :

- Les inhibiteurs directs du facteur Xa de la coagulation, représentés par le rivaroxaban et l'apixaban
- Les inhibiteurs du facteur IIa (la thrombine), dont le dabigatran étexilate, qui est le promédicament du dabigatran, est le seul représentant à ce jour. Il exerce sur la thrombine un effet inhibiteur direct, puissant, compétitif et réversible.

### 2. Spécialités disponibles en France

Les spécialités disponibles en France sont représentées dans le Tableau 4 :

**Tableau 4 : Spécialités d'anticoagulants oraux directs commercialisées en France**

DCI	Spécialités disponibles en France	Code ATC
Dabigatran étexilate	PRADAXA® 150 mg gélule	B01AE07
	PRADAXA ® 110 mg gélule	B01AE07
Rivaroxaban	XARELTO 20 mg comprimé	B01AF01
	XARELTO 15 mg comprimé	B01AF01
	XARELTO 10 mg comprimé	B01AF01
Apixaban	ELIQUIS 5 mg comprimé	B01AF02
	ELIQUIS 2,5 mg comprimé	B01AF02

Leur structure moléculaire est présentée dans la Figure 8 :

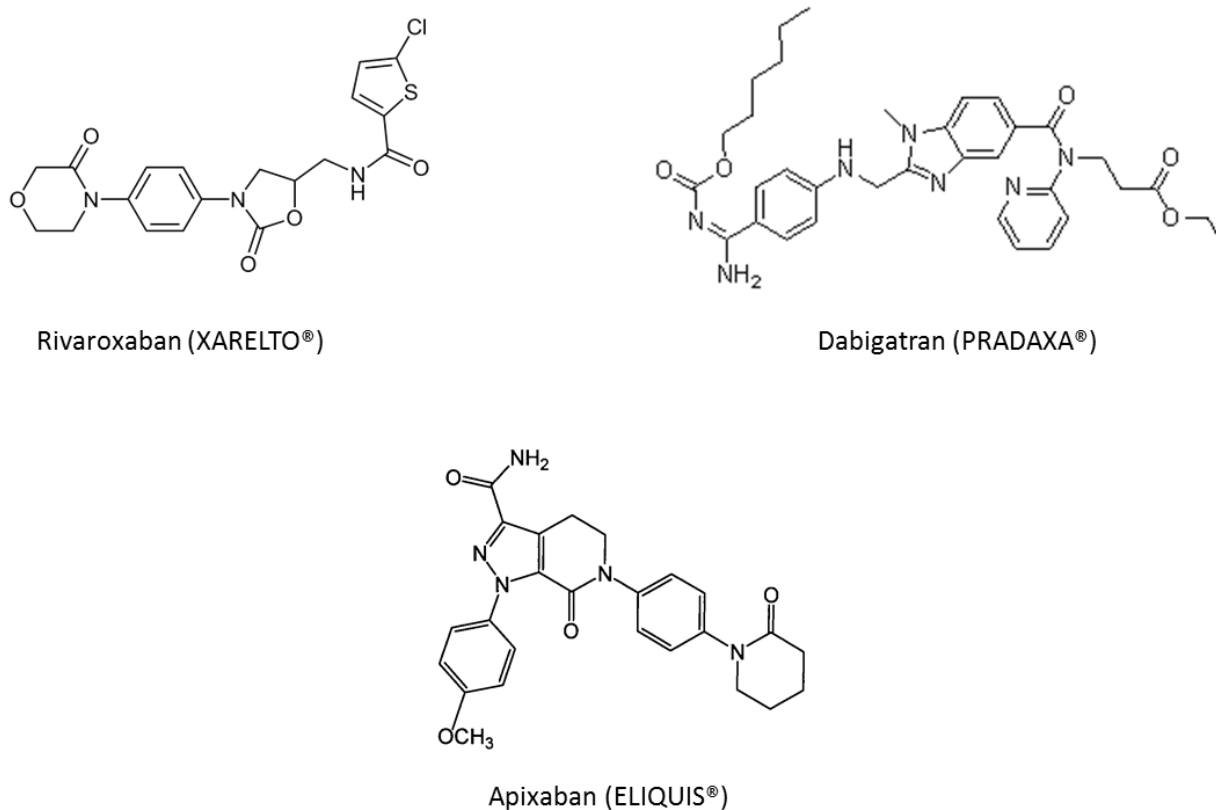


Figure 8 : Structure moléculaire des AOD commercialisés en France.

### 3. Indications

Les AOD ont d'abord reçu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des événements thromboemboliques en orthopédie, puis leurs indications se sont progressivement étendues à la prévention des événements thromboemboliques dans la fibrillation atriale et au traitement curatif des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires. L'apixaban est la molécule la plus récemment arrivée sur me marché.

Les AOD n'ont pas l'indication dans la prise en charge des complications thromboemboliques de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. Le dabigatran est contre-indiqué chez les patients porteurs de prothèse valvulaire depuis décembre 2012 en raison d'un risque d'inefficacité dans cette indication, mis en évidence dans l'essai clinique randomisé RE-ALIGN comparant le dabigatran à la warfarine <sup>[66]</sup>.



#### 4. Posologies

Les posologies recommandées des AOD ainsi que les adaptations de posologie prévues d'après leurs monographies et Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé<sup>[67]</sup> sont présentées en annexe.

#### 5. Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des AOD diffèrent selon les molécules. Elles sont synthétisées dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD.**

	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Absorption	2 à 4h	2h	3 à 4h
Biodisponibilité par voie orale	80 à 100%	6,5%	50%
Liaison aux protéines plasmatiques	92 à 95%	34 à 35%	87%
Volume de distribution	50 L	60 à 70 L	21 L
Métabolisme	2/3 dégradés par voie métabolique hépatique CYP 3A4 et CYP 2J2	Non métabolisé	1/4 dégradé par voie métabolique hépatique
Elimination	1/3 élimination urinaire sous forme inchangée Elimination de la forme métabolisée : 50% urinaire, 50% fécale	85% élimination urinaire sous forme inchangée 6% élimination fécale 9% autre	Elimination fécale majoritaire Elimination urinaire : 27% Excrétion biliaire
Demi-vie d'élimination	5 à 9h 11 à 13h chez la personne âgée	13 h Augmentée en cas d'insuffisance rénale jusqu'à 27h	12h

Contrairement aux AVK, les AOD agissent de manière rapide. Le dabigatran étextilate est un promédicament du dabigatran. Après son passage dans le sang il est rapidement et totalement transformé en dabigatran, son métabolite actif, par une estérase. Les caractéristiques pharmacocinétiques présentées dans le tableau ci-dessus sont celles du dabigatran.

## 6. Interactions médicamenteuses

### a) *Interactions pharmacodynamiques*

Nous présentons ici les interactions médicamenteuses principales des AOD. Cette liste peut ne pas être exhaustive. Tous les médicaments pouvant majorer le risque hémorragique des AOD font l'objet de recommandations d'usage<sup>[54]</sup> :

- **Acide acétylsalicylique :**
  - En l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal :
    - Contre-indication à dose anti-inflammatoire d'acide acétylsalicylique (Supérieure ou égale à 1 gramme par prise et/ou supérieure ou égale à 3 grammes par jour),
    - Association déconseillée à dose antalgique ou antipyrétique (supérieure à 500 mg par prise et/ou inférieure à 3 g par jour)
    - A prendre en compte à dose antiagrégante (de 50 mg à 375 mg par jour)
  - En cas d'ulcère gastroduodéal :
    - Contre-indication à des doses antalgiques ou antipyrétiques (supérieures ou égales à 500 mg par prise et/ou inférieures à 3g par jour)
    - Association déconseillée à dose antiagrégante (de 50 mg à 375 mg par jour). Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement.
- **Autres antiagrégants plaquettaires :** précaution d'emploi vis-à-vis de l'augmentation du risque hémorragique notamment pas agression de la muqueuse gastroduodénale.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens :** association déconseillée
- **Glucocorticoïdes** (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : précaution d'emploi vis-à-vis de l'augmentation du risque hémorragique notamment pas agression de la muqueuse gastroduodénale.
- **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés à doses curatives et/ou chez le sujet âgé :** précaution d'emploi.

### b) *Interactions pharmacocinétiques*

Les AOD sont contre-indiqués avec certains inhibiteurs du cytochrome P 450 3A4 et de la P-glycoprotéine (P-gp) qui peuvent majorer leur effet :

- antifongiques azolés : le rivaroxaban est contre-indiqué avec les antifongiques azolés, notamment le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole. Le dabigatran est contre-indiqué avec le kétoconazole et l'itraconazole.
- inhibiteurs de la protéase du VIH.

L'apixaban est déconseillé avec ces molécules.

Le dabigatran fait l'objet de précautions d'emploi avec l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, la clarithromycine et le ticagrelor, inhibiteurs de la P-gp. Il est contre-indiqué avec la dronédarone pour les mêmes raisons.

L'effet des AOD peut également être diminué par les inducteurs du cytochrome P450 3A4 et/ou de la P-gp. Leur association avec les molécules suivantes est donc déconseillée : carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, millepertuis et rifampicine. Avec ces molécules, l'apixaban ne peut être utilisé qu'en traitement préventif du risque thromboembolique mais pas en traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. En effet le risque d'inefficacité du traitement anticoagulant est trop élevé pour envisager de prendre le risque d'un traitement curatif par apixaban.

Le dabigatran est également contre-indiqué avec la ciclosporine et le tacrolimus, qui majorent sa concentration plasmatique.

## 7. Contre-indications (physiologiques)

Tous les AOD sont contre-indiqués dans les situations de risque hémorragique majeur<sup>[68]</sup> (syndrome hémorragique, trouble de la coagulation, hémophilie, atteinte hépatique sévère...). La liste de ces situations est reportée en annexe. Ils sont également contre-indiqués en cas d'hypersensibilité et en cas d'allaitement.

Les AOD font l'objet de restrictions d'emploi dans les situations suivantes :

- Grossesse : l'apixaban est à éviter même si les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. En revanche le rivaroxaban est contre-indiqué et le dabigatran ne peut être utilisé qu'en cas de nécessité absolue.

- Enfant et jeune adulte (15-17 ans) : l'apixaban et le rivaroxaban sont déconseillés, le dabigatran est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans et demande des précautions d'emploi au-delà de cet âge.
- Nouveau-né et nourrisson : l'apixaban et le dabigatran sont contre-indiqués et le rivaroxaban déconseillé.
- Fracture de hanche : le dabigatran et le rivaroxaban ne sont pas indiqués suite à une fracture de hanche faute de données

Enfin les AOD doivent être utilisés avec prudence dans toutes les situations cliniques dans lesquelles le risque hémorragique pourrait être augmenté : sujet de plus de 75 ans, atteinte gastro-intestinale, patient de moins de 50 kg, thrombopénie, cytopénie, biopsie récente, traumatisme sévère, endocardite bactérienne, intervention chirurgicale programmée, infarctus du myocarde, dysfonctionnement ventriculaire gauche, pathologie coronarienne. Des modalités particulières d'administration sont prévues pour les actes de ponction lombaire, anesthésie péridurale et rachianesthésie.

#### **Cas de l'insuffisance rénale :**

Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Le rivaroxaban et l'apixaban peuvent être administrés pour des clairances de la créatinine inférieures, allant jusqu'à 15 ml/min. En dessous de cette limite ils ne sont plus recommandés.

### **8. Effets indésirables**

Les effets indésirables des AOD sont essentiellement hémorragiques. Ils peuvent également être à l'origine de rares réactions d'hypersensibilité pouvant se manifester par des réactions cutanées (urticaire, prurit), respiratoires (bronchospasmes, asthme) et pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke. Les réactions allergiques ont été observées chez un patient sur 100 à un patient sur 1000 au cours des essais cliniques. Les cas d'œdème de Quincke sont anecdotiques et ont été observés après la mise sur le marché des molécules.

Les AOD peuvent également être à l'origine de troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, douleur abdominale, nausées...) de manière relativement fréquente (1 patient sur 10 à 1 patient sur 100).

Ils peuvent également entraîner des élévations des transaminases, et de manière moins fréquente de la bilirubinémie et des autres enzymes hépatiques. Néanmoins les véritables atteintes hépatiques sont peu fréquentes<sup>[68]</sup>.

La rivaroxaban et la dabigatran entraînent fréquemment une élévation de la créatinine plasmatique et de l'urée plasmatique.

Le rivaroxaban a été à l'origine de tachycardie chez 1 à 10 % des patients inclus dans les essais de phase III qui ont évalué sa tolérance<sup>[68]</sup>.

## **9. Surveillance biologique**

Des tests non spécifiques de coagulation peuvent être utilisés pour suivre l'effet anticoagulant des AOD<sup>[69,70]</sup>. Ils permettent de vérifier la présence d'un effet anticoagulant mais pas de mesurer véritablement l'intensité de la coagulation, contrairement à l'INR pour les AVK. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces tests pour les ajustements de dose.

Le temps de thrombine et l'activité anti-IIa sont deux tests qui reflètent directement l'inhibition de la thrombine<sup>[71]</sup> et qui peuvent être utilisés pour monitorer un traitement par dabigatran. Le temps d'écarine et le TCA peuvent également être utilisés mais ils sont moins spécifiques et le TCA n'est pas linéaire à doses élevées<sup>[71,72]</sup>.

Le rivaroxaban prolonge le temps de quick, qui peut ainsi être utilisé pour le suivi, mais ce test est peu spécifique. Pour le rivaroxaban et l'apixaban, le test le plus adapté est la mesure de l'activité anti-Xa<sup>[73]</sup>.

## **10. Conduite à tenir en cas de surdosage**

En cas d'hémorragie sévère, il n'existe pas d'antidote pour contrer l'effet des AOD et la prise en charge de l'hémorragie se fait par un traitement symptomatique<sup>[74]</sup>. Si la dernière prise de l'AOD est récente, l'administration de charbon actif (30 à 50g chez l'adulte) peut être envisagée. Le traitement par AOD doit être arrêté et l'origine du saignement doit être recherchée. Si le traitement symptomatique est insuffisant un traitement pro-coagulant à base de facteurs de la coagulation peut être mis en place mais les études cliniques évaluant l'efficacité d'un tel traitement sont limitées. Le traitement n'est repris qu'à distance de l'évènement.

## F. Problématiques de pharmaco-épidémiologie, de pharmacie clinique et de qualité

### 1. AVK et risque hémorragique

D'après les données de vente de l'ANSM, près d'un million de patients en France sont traités par AVK<sup>[75]</sup>. Le taux de prescription de ces médicaments augmente avec l'âge : 13,7% des patients âgés de plus de 65 ans ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en France en 2013<sup>[35]</sup>. Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents (cf I.D), les AVK ont une marge thérapeutique étroite et les interactions médicamenteuses pouvant majorer le risque hémorragique qui leur est lié sont très nombreuses.

Malgré la surveillance de l'INR, les AVK conservent un risque élevé d'évènements indésirables potentiellement graves. Une étude réalisée en 1998 par les centres Régionaux de pharmacovigilance de France (CRVP) a montré que les AVK constituent la première cause d'évènements iatrogènes et sont à l'origine de 17 000 hospitalisations par an<sup>[76]</sup>, soit 13% des hospitalisations pour effet indésirable. L'étude EMIR, également réalisée par le réseau des CRPV en 2007 a retrouvé un résultat similaire : 12,3% des hospitalisation pour effet indésirable sont liées aux AVK<sup>[77]</sup>. Selon l'Enquête Nationale sur les Evènements Indésirables Graves (EIG) liés aux soins, 1/3 des évènements indésirables graves liés aux médicaments est attribuable aux AVK<sup>[78]</sup>. Cette étude a été menée entre avril et juin 2004 sur plus de 35000 journées d'hospitalisation dans 71 établissements de santé Français. Elle a été réévaluée en 2009 avec des résultats comparables.

Dans le rapport de la 8<sup>ème</sup> conférence de l'American College of Chest Physicians <sup>[79]</sup>, une revue de l'incidence des saignements survenant sous AVK et autres anticoagulants a montré que les taux annuels d'hémorragie majeure dans les différentes études varient selon la définition choisie de l'hémorragie majeure, les médicaments associés et le type d'étude. Dans la plupart des études rapportées dans cette revue, les taux annuels d'hémorragie majeure sous AVK sont de 1% à 10%. L'incidence des hémorragies mortelles est quant à elle estimée entre 0.3% et 1%<sup>[80-83]</sup>. Les hémorragies intracrâniennes font notamment partie des hémorragies les plus sévères<sup>[84,85]</sup>.

De très nombreuses études ont été réalisées pour identifier les facteurs de risque de complications hémorragiques sous AVK. La plupart des études évaluent le risque hémorragique global sous AVK. La connaissance des interactions médicamenteuses qui

inhibent ou potentialisent l'effet anticoagulant des AVK est quant à elle principalement basée sur des cas rapportés dans la littérature<sup>[33,52]</sup> (cf paragraphe I.D.6.a).

Le principal déterminant des hémorragies sous AVK est la valeur de l'INR. Le risque hémorragique augmente de façon linéaire lorsque l'INR dépasse 3, et il est multiplié par 20 à 30 pour un INR au-delà de 4<sup>[86-89]</sup>. Un INR au-delà de 5 est associé à un risque hémorragique élevé et est considéré dans les recommandations françaises comme le seuil au-delà duquel le risque hémorragique augmente significativement<sup>[90]</sup>.

Les autres facteurs de risque hémorragique sous AVK les plus fréquemment identifiés dans la littérature sont l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle, l'existence d'un cancer, l'alcoolisme chronique, le sexe féminin, l'insuffisance cardiaque, le diabète et l'existence de lésions susceptibles de saigner notamment au niveau gastro-intestinal<sup>[79,89,91-97]</sup>. La plupart de ces facteurs de risque fait ainsi partie de scores d'évaluation du risque hémorragique tels que les scores Has-bled<sup>[98]</sup> ou HEMMOR2AGES<sup>[99]</sup>, couramment utilisés en pratique clinique. L'hypertension artérielle, le traumatisme crânien ou encore les maladies cérébrovasculaires sont plus particulièrement associés à des saignements intracrâniens<sup>[100,101]</sup>. Plusieurs études ont associé l'insuffisance rénale au risque hémorragique même lorsque celle-ci est modérée<sup>[91,92,102,103]</sup>. L'âge avancé serait surtout associé à l'augmentation de la gravité des manifestations hémorragiques<sup>[104]</sup>.

Les contextes polypathologiques<sup>[91,105-107]</sup> sont particulièrement à risque, d'autant plus qu'ils entraînent une polymédication qui favorise les interactions médicamenteuses<sup>[105,108]</sup>.

L'influence des facteurs génétiques n'est pas à négliger, comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.D.5.b). La variabilité de la réponse aux AVK pourrait être expliquée par des causes génétiques chez 30 à 50% patients. Malheureusement le génotypage n'est pas réalisé en routine à ce jour.

## **2. AOD : risque hémorragique et bon usage**

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont commencé à faire leur apparition sur le marché en France depuis l'année 2008. Ils étaient d'abord indiqués dans la thromboprophylaxie dans les suites d'une chirurgie orthopédique. Ces molécules ne possèdent pas d'antidote et n'offrent pas la possibilité de surveiller le niveau d'anticoagulation en routine, ainsi une grande attention a été accordée à la question de leur utilisation dans les indications majeures des AVK, que sont la prévention des embolies systémiques chez les patients atteints de

fibrillation atriale non valvulaire, ainsi que le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires et la prévention de leurs récives. Ce n'est qu'à partir de décembre 2011 que les AMM des AOD ont été étendues à ces indications, suite à la réalisation de nombreux essais cliniques randomisés ayant évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité des AOD en comparaison aux AVK dans ces indications.

Les principaux essais cliniques réalisés sont les études RE-LY<sup>[109,110]</sup>, RE-COVER<sup>[111,112]</sup> et RE-MEDY<sup>[113]</sup> pour le dabigatran, les études ROCKET<sup>[114]</sup> et EINSTEIN<sup>[115]</sup> pour le rivaroxaban, et l'étude ARISTOTLE<sup>[116]</sup> pour l'apixaban, arrivé plus récemment sur le marché. Ces études ont toutes été menées en comparaison à la warfarine. Dans l'étude EINSTEIN il était également possible de traiter les patients par acénocoumarol. Les résultats de ces essais cliniques ont montré une non infériorité et parfois une supériorité des AOD par rapport aux AVK dans la prévention des AVC et embolies systémiques dans la fibrillation atriale et dans le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Néanmoins le risque de saignement majeur n'est pas significativement inférieur à celui des AVK dans la plupart de ces études. Seules les études ARISTOTLE<sup>[116]</sup> et RE-LY<sup>[109,110]</sup> ont retrouvé une réduction significative du risque relatif de saignement majeur. Il est à noter que dans l'étude RE-LY seule la dose de 110mg est associée à cette réduction de risque de saignement majeur. Les trois AOD ont en revanche montré une diminution significative du risque d'AVC hémorragique et de saignement intra-crânien<sup>[109,114,116]</sup>. Les saignements gastro-intestinaux quant à eux semblent plus fréquents sous AOD que sous AVK<sup>[109,114]</sup>.

Le dabigatran est également associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde<sup>[117]</sup>. Une méta-analyse des essais randomisés comparant la warfarine aux AOD, quelle que soit l'indication, dans lesquels la survenue d'infarctus du myocarde était explorée a été réalisée par Artang et al. en 2013<sup>[118]</sup>. Elle a montré que les AOD sont associés à un risque accru d'infarctus du myocarde. Cette augmentation du risque ne semble pas spécifique du dabigatran et serait plutôt un effet de classe des AOD.

Malgré l'obtention de l'AMM dans ces indications, les AOD font l'objet d'une surveillance renforcée. Le département d'études et de santé publique de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a réalisé une étude en 2013<sup>[119]</sup> basée sur les données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie) chaînées avec les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), sur la période 2010 à 2013. Cette étude fait apparaître une envolée des prescriptions d'AOD au troisième



trimestre 2012, correspondant à l'extension de l'AMM des AOD dans la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale. Sur cette période, environ 74 000 patients ont débuté un traitement par AOD, dont 30000 dans le cadre d'un switch d'un AVK vers un AOD. On assiste en parallèle à une réduction équivalente du nombre de nouvelles prescriptions d'AVK. En 2013 en France, 30% des patients recevant des anticoagulants reçoivent des AOD, ce qui correspond à 265 000 patients.

Le bon usage des AOD est une préoccupation majeure. Dans son étude précédemment citée<sup>[119]</sup>, la CNAM a quantifié les prescriptions d'AOD dans des contextes à risque. Il apparaît que 28,6% des patients qui ont débuté un traitement par AOD au second trimestre 2012 étaient dans une situation à risque, définie par une altération de la fonction rénale ou hépatique, une absence de surveillance de la fonction rénale chez des patients âgés de plus de 80 ans, la présence d'une pathologie valvulaire ou une co-prescription pouvant majorer le risque hémorragique.

En janvier 2015, suite à la réévaluation des AOD par la commission de transparence de la HAS, ces molécules ne peuvent plus être prescrites en 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients souffrant de fibrillation atriale<sup>[120]</sup>. Les AVK restent le traitement de référence et les seules indications à la prescription d'un AOD sont les difficultés d'équilibration de l'INR malgré une observance satisfaisante, ou une contre-indication ou une mauvaise tolérance du traitement pas AVK, ou encore si le patient accepte mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR<sup>[120]</sup>.

### **3. Prise en charge de la fibrillation atriale**

Malgré les risques liés à l'usage des anticoagulants, ces molécules sont des atouts majeurs dans la prise en charge des pathologies qui correspondent à leurs indications. Dans ce mémoire nous nous intéresserons au suivi des recommandations de prise en charge du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale (FA). La FA est une tachyarythmie liée à des impulsions électriques anarchiques dans les oreillettes cardiaques qui couvrent les impulsions régulières générées par le nœud sino-atrial. Les cellules myocardiques auriculaires perdent leur synchronisation et les oreillettes cardiaques se contractent de manière rapide, incomplète et irrégulière. La FA est le trouble du rythme cardiaque le plus répandu, avec une prévalence estimée entre 1 et 2 % en Europe et aux Etats Unis<sup>[121,122]</sup>. En France on estime la prévalence de la FA entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans, et 110 000 à 230 000 nouveaux cas seraient diagnostiqués par an<sup>[123]</sup>. L'incidence de cette

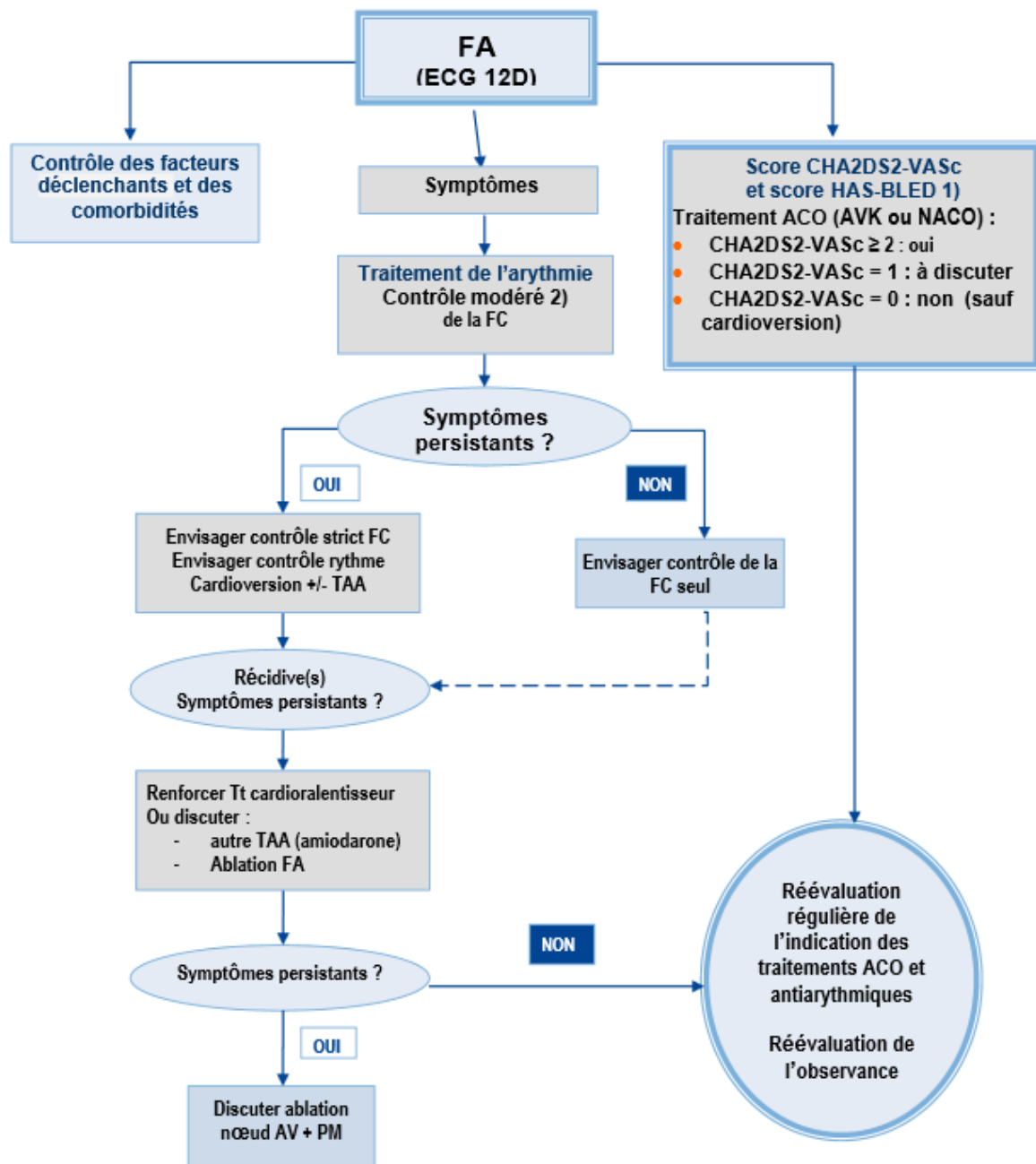
pathologie augmente avec l'âge, pour atteindre une prévalence de 5 à 15% chez les personnes âgées de plus de 80 ans <sup>[121,122,124-126]</sup> .

La FA favorise la stase sanguine intracardiaque et augmente le risque thromboembolique, c'est pourquoi la prévention de ce risque est l'une des priorités de la prise en charge de la FA.

L'efficacité des anticoagulants dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients souffrant de FA a été démontrée dans de nombreux essais cliniques <sup>[127-131]</sup>. Cette efficacité a été montrée également chez des patients présentant des risques thromboemboliques modérés à sévères (évalués par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) <sup>[132,133]</sup>. Une revue de la littérature publiée en 2007 par Aguilar et al. estime que 25 AVC ischémiques pour 1000 patients sont évités chaque année grâce au traitement par la warfarine <sup>[134]</sup>. La réduction du risque d'AVC ischémique par les AVK est significativement plus importante en comparaison à l'aspirine, qui quant à elle réduit le risque d'AVC d'environ 22% lorsqu'elle est utilisée à doses préventives (75 à 375 mg/j) <sup>[129,135,136]</sup>. Une étude a estimé à 68% la réduction du risque relatif d'AVC ischémique par un traitement par AVK comparée à un traitement par aspirine <sup>[137]</sup>. Les antiagrégants plaquettaires n'ont par ailleurs pas montré de bénéfice sur la mortalité globale ou de cause cardiovasculaire dans la fibrillation atriale <sup>[138]</sup>.

De nombreuses études suggèrent que le risque de saignement majeur ou intracrânien lié aux antiagrégants plaquettaires n'est pas significativement inférieur à celui des anticoagulants oraux <sup>[139-142]</sup>. Van Walraven estime qu'un traitement par anticoagulants oraux permet d'éviter 23 AVC ischémiques par an de plus que l'aspirine pour 1000 patients, et provoque 9 hémorragies majeures supplémentaires <sup>[137]</sup>. La Société Européenne de Cardiologie estime qu'au vu de la littérature disponible sur ce sujet il n'existe pas de raison de penser que le risque d'hémorragie majeure sous AAP soit moindre que sous anticoagulants oraux, aussi elle ne recommande pas l'utilisation d'AAP en première intention dans la prise en charge du risque thromboembolique dans la FA, sauf si le patient refuse les anticoagulants oraux ou en cas de contre-indication à l'emploi d'un anticoagulant. <sup>[141]</sup>.

Les recommandations Haute Autorité de Santé <sup>[143]</sup>, identiques à celles de la Société européenne de cardiologie sont résumées dans la Figure 9 <sup>[132,141]</sup>. Elles stipulent qu'un traitement par anticoagulant oral est nécessaire s'il existe des facteurs de risque thrombotique, que la FA soit chronique ou isolée.



1) Ou score HAEMORRHAGE chez les sujets âgés

2) Le contrôle strict de la FC correspond à :

- 60 < FC < 80 battements/minute au repos ;
- 90 < FC < 115 battements/minute à l'exercice (Holter).

Le contrôle modéré recherche une FC < 110 battements/minute au repos.

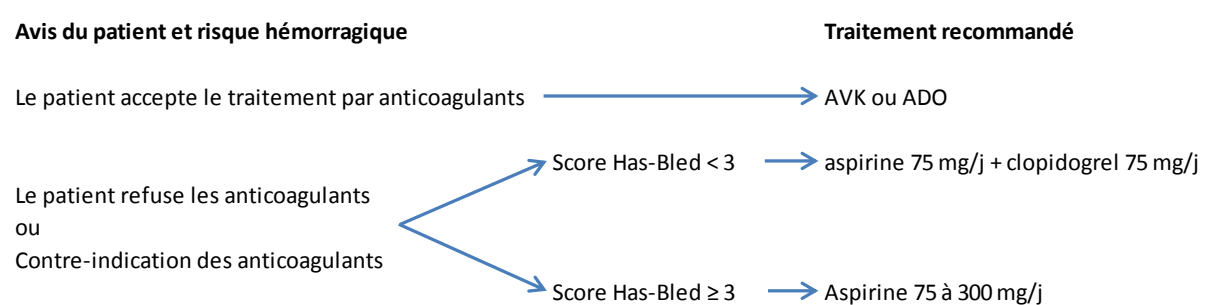
Figure 9 : recommandations de prise en charge de la fibrillation atriale (d'après Haute Autorité de Santé<sup>[143]</sup>)

Le risque thrombotique est évalué par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Ce score se calcule en fonction de la présence concomitante d'un certain nombre de facteurs de risque thrombotique, par l'attribution de points en fonction de la présence de ces éléments. Il est présenté dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Calcul du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>[141]</sup>**

Facteurs de risque thromboembolique, patient sans FA valvulaire	Facteur de risque	Score
Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction ventriculaire gauche	Significatif	1
HTA	Significatif	1
Âge ≥ 75 ans	Majeur	2
65-74 ans	Significatif	1
Diabète	Significatif	1
AVC/ AIT	Majeur	2
Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	Significatif	1
Sexe féminin	Significatif	1
Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc maximal	-	9

Lorsque le score thrombotique CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est supérieur ou égal à 2 un traitement par anticoagulants est recommandé <sup>[143,144]</sup>. Un traitement par antiagrégants plaquettaires ne peut être envisagé que si le patient refuse les anticoagulants, ou en cas de contre-indication à l'emploi d'un anticoagulant. Dans ce cas la Société Européenne de Cardiologie recommande de prescrire une association d'aspirine (75 à 100 mg) et de clopidogrel (75 mg) lorsque le risque hémorragique est faible. L'aspirine en monothérapie doit être réservée aux patients ne pouvant recevoir cette bithérapie, notamment en cas de risque hémorragique élevé<sup>[141]</sup> (Figure 10). Ces recommandations sont basées sur une étude qui a montré que l'association d'aspirine et de clopidogrel est d'une efficacité supérieure à l'aspirine utilisée en monothérapie, mais augmente le risque hémorragique <sup>[145]</sup>.



**Figure 10 : recommandations de traitement antithrombotique préventif dans la FA avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2**

Ce traitement dépend du score hémorragique HAS-BLED<sup>[98]</sup>. Ce score est calculé en fonction de la présence d'un certain nombre de critères, présentés dans le Tableau 7. Un point est attribué à chaque critère.

**Tableau 7 : Calcul du score HAS-BLED<sup>[98,143]</sup>**

Item	Score
Hypertension artérielle (Pression Artérielle Systolique > 160 mmHg)	1
Insuffisance rénale (créatininémie ≥ 200 µmol/L, dialyse, transplantation rénale)	1
Insuffisance hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
INR labile (< 60% dans la zone thérapeutique)	1
Age > 65 ans	1
Consommation alcoolique chronique	1
AINS* ou antiagrégants plaquettaires	1

\*AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Un score HAS-BLED inférieur à 3 indique un faible risque hémorragique et un traitement par l'association de deux antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel) est recommandé. Lorsque le score HAS-BLED est supérieur ou égal à trois, le risque hémorragique est élevé, dans ce cas il est recommandé de prescrire l'aspirine en monothérapie.

Selon ces recommandations, les patients âgés de plus de 75 ans souffrant de FA doivent obligatoirement recevoir un traitement antithrombotique préventif. En effet le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>[140]</sup> attribue 2 points aux patients âgés de plus de 75 ans, les faisant entrer dans la catégorie des personnes devant recevoir ce traitement, et les anticoagulants sont recommandés en première intention<sup>[141,143]</sup>.

Malgré ces recommandations, de nombreuses études ont montré qu'il existe une sous-prescription très importante d'anticoagulants dans la fibrillation atriale (FA) chez la personne âgée. Elle a été décrite dans plusieurs études, montrant que seulement 15 à 44% des personnes âgées souffrant de FA reçoivent des anticoagulants<sup>[146-150]</sup>. La sous-utilisation de médicaments potentiellement bénéfiques entre dans le cadre de la prescription inappropriée.

#### 4. Prescription inappropriée

La prescription inappropriée (PI) désigne les prescriptions résultant d'une mauvaise évaluation de la balance bénéfice-risque, notamment lorsqu'il existe une alternative plus sûre. Elle désigne également l'emploi de médicaments à une dose ou sur une durée inadaptée, la prescription de médicaments incompatibles avec une pathologie du patient ou un autre médicament du traitement. Enfin, elle désigne la sous-utilisation de médicaments potentiellement bénéfiques<sup>[12]</sup>. Les critères de Beers<sup>[151]</sup>, la liste de Laroche en France<sup>[152]</sup>, ou encore les critères STOPP (ScreeningTool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) et START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)<sup>[153,154]</sup> sont

autant d'indicateurs développés depuis les années 1990 afin de définir et décrire les prescriptions inappropriées.

La PI est très répandue, notamment chez les personnes âgées <sup>[12,155–158]</sup>, or ces patients sont une population plus vulnérable vis-à-vis des EIM <sup>[159,160]</sup>. Selon les études réalisées à ce jour, 11,5 à 62,5% des patients âgés recevant un traitement à domicile ou en institution ont été concernés au moins une fois par une PI <sup>[161,162]</sup>. Ce phénomène est associé à une plus grande prévalence d'EIM, une élévation de la morbi-mortalité ainsi qu'un surcoût des soins <sup>[12]</sup>.

La prévalence, la persistance ou l'introduction de prescriptions inappropriées en milieu hospitalier sont moins connues.

## **G. Méthodes de quantification des EIM**

### **1. Essais cliniques**

Les estimations des évènements indésirables liés aux médicaments reposent en partie sur les essais cliniques randomisés. Ces études peuvent être réalisées avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament étudié (études de phase I, II et III) ou après l'autorisation de mise sur le marché (études de phase IV). Ces études ont pour défaut de fournir peu de données concernant des contextes polymédicamenteux et polypathologiques, qui représentent pourtant la plupart des situations rencontrées en pratique courante. En effet elles requièrent un recrutement ciblé de patients, excluant souvent d'emblée ceux qui reçoivent de multiples médicaments dans un contexte clinique complexe. Une étude publiée en 2008 par Levi et al.<sup>[92]</sup> a évalué le risque hémorragique chez des patients traités par AVK qui n'auraient pas été inclus dans les essais cliniques correspondant à leur indication. Dans cette étude cas-témoins, les cas étaient les patients sous AVK hospitalisés pour saignement et les témoins étaient des patients également sous AVK, hospitalisés pour une infection. Le risque hémorragique observé était 2,9 fois plus élevé chez les patients présentant un critère d'exclusion des études que chez les patients éligibles. Ce risque augmente avec le nombre de critères d'exclusion concomitants<sup>[92]</sup>. Cette étude met en valeur l'intérêt de réaliser des études observationnelles sur ces populations complexes afin de mieux connaître les risques d'effets indésirables associés aux contextes cliniques complexes de la pratique réelle.

## 2. Pharmacovigilance

La surveillance des effets indésirables des médicaments en situation réelle après leur mise sur le marché est assurée par la pharmacovigilance. Lorsque les effets indésirables sont rares, leur découverte et l'estimation de leur fréquence dépend de ce suivi. La pharmacovigilance, repose sur les déclarations spontanées d'EIM réalisées auprès des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les patients ou leurs représentants peuvent déclarer les effets indésirables de leurs traitements aux CRPV. Les professionnels de santé ont quant à eux l'obligation légale de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament. Pourtant il existe une sous-déclaration très importante des EIM. En effet les EIM déclarés en pratique sont en général rares ou graves. La plupart des études estiment que moins de 5% des EIM seraient déclarés <sup>[7,163,164]</sup>.

## 3. Revue manuelle de dossiers

La revue systématique de dossiers dans le cadre d'études observationnelles ou de démarches de qualité est la principale source d'informations épidémiologiques fiable sur les EIM. Elle a montré son efficacité, néanmoins elle ne peut pas permettre l'étude de très grandes quantités de données et nécessite un échantillonnage. Le coût de cette méthode en temps et en ressources est trop élevé pour permettre une utilisation en routine <sup>[165]</sup>. Par ailleurs, elle peut montrer certaines limites : lorsque les experts chargés de revoir les dossiers médicaux ne sont pas entraînés, l'accord entre eux est rarement satisfaisant pour l'identification de l'EIM, avec un coefficient kappa de Cohen estimé entre 0,4 et 0,6 (modéré à faible). Les résultats sont plus décevants encore lorsqu'ils doivent valider les causes des EIM (kappa de Cohen < 0,05) <sup>[7,166,167]</sup>. Il existe néanmoins une méthodologie, appelée « global trigger tool », couramment utilisée dans de nombreux hôpitaux notamment aux Etats Unis. Elle a montré une sensibilité et une spécificité élevées (respectivement 94,9 et 100%) <sup>[168]</sup>. Cette méthode consiste en une revue systématique d'un échantillon aléatoire de dossiers hospitaliers à la recherche d'indices spécifiques permettant de détecter des EIM potentiels <sup>[169]</sup>.

#### 4. Fouille de données

Le développement de l'informatisation du dossier médical entraîne un attrait croissant pour la réutilisation de données (« datareuse » en Anglais) sur les bases de données hospitalières dans le domaine de la pharmacovigilance<sup>[170,171]</sup>. La réutilisation de données consiste en l'exploitation de bases de données dans un but différent de celui pour lequel elles ont été créées, par des méthodes informatisées. Dans le domaine hospitalier il est possible d'analyser des sources de données intégrées (dossiers médicaux informatisés, données administratives, résultats de biologie) sur de grands nombres de dossiers. Dans une démarche d'étude des EIM cette approche est un bon compromis entre le coût et l'efficacité puisque, si la revue de dossiers demeure nécessaire, elle est néanmoins considérablement facilitée puisqu'elle peut être ciblée au moyen de requêtes<sup>[7,164,172]</sup>. L'étude de bases de données hospitalières présente l'avantage de contourner le biais de déclaration des EIM que rencontre la pharmacovigilance, basée sur les déclarations spontanées. Elle permet également de contourner le biais lié aux facteurs d'exclusion dans les essais cliniques randomisés<sup>[173]</sup>. La problématique du développement d'outils fiables dans cette perspective est majeure dans le domaine de l'informatique médicale<sup>[170]</sup>.

#### H. La qualité à l'hôpital

La qualité des soins est « la capacité des services de santé destinés aux individus et aux populations d'augmenter la probabilité d'atteindre les résultats de santé souhaités, en conformité avec les connaissances professionnelles du moment. »<sup>[13]</sup>.

Les établissements de santé ont une obligation de suivi de la qualité des soins, notamment au travers de la certification, processus par lequel les soins en eux-mêmes aussi bien que les aspects organisationnels qui leurs sont liés sont évalués. L'accréditation est délivrée par la Haute Autorité de Santé après une évaluation des pratiques par des professionnels externes à l'établissement. Les vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, biovigilance et nosovigilance) font également partie des démarches obligatoires visant à garantir la qualité et la sécurité des soins sur le territoire.

Une grande importance est accordée à la qualité de la prise en charge médicamenteuse en France. En effet l'enquête nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins



(ENEIS) <sup>[78]</sup> a montré que 20% des événements indésirables graves liés aux soins en cours d'hospitalisation sont liés aux médicaments et 2/3 d'entre eux sont évitables.

Le Contrat de Bon Usage des médicaments (CBU) est un contrat passé entre les établissements de santé français et les Agences Régionales de Santé qui leurs correspondent. Il est établi pour une durée de trois à cinq ans et prévoit la mise en place par l'établissement signataire de mesures destinées à sécuriser le circuit du médicament, des produits et des prestations. L'informatisation du circuit du médicament et le développement d'un système d'amélioration de la qualité font partie des points majeurs de ce contrat.

L'évaluation de la qualité des soins passe par la définition d'indicateurs de qualité. Plusieurs indicateurs de la qualité des soins ont été mis en place en France, il s'agit notamment des indicateurs IPAQSS (Indicateurs pour l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins), des tableaux de bord pour la lutte contre les infections nosocomiales et des indicateurs SATIS qui évaluent la satisfaction des patients hospitalisés.

A l'étranger des indicateurs de qualité automatisés sur les bases de données hospitalières ont été créés<sup>[174-178]</sup>. L'approche automatisée présente l'avantage d'alléger considérablement les procédures d'évaluation. Néanmoins la problématique de la fiabilité des estimations obtenues de manière automatisée se pose dans la mesure où elles sont réalisées de manière indirecte. L'évaluation de tout outil de détection automatisée de paramètres donnés passe par la détermination de quatre valeurs :

- La sensibilité (ou rappel), c'est-à-dire la probabilité pour le paramètre étudié d'être détecté lorsqu'il est présent
- La valeur prédictive positive (ou précision), c'est-à-dire la probabilité pour les cas détectés de correspondre réellement au paramètre étudié
- La spécificité, c'est-à-dire la probabilité pour un cas ne correspondant pas au paramètre étudié de ne pas être détecté
- La valeur prédictive négative, c'est-à-dire la probabilité pour un cas non détecté de ne pas correspondre au paramètre étudié.

Le plus souvent seules la sensibilité et la valeur prédictive positive sont évaluées, en effet la détermination de la spécificité et de la valeur prédictive négative d'un outil suppose une revue exhaustive des cas non détectés par l'outil de mesure automatisé de manière à objectiver l'absence du paramètre étudié.

## I. Le projet PSIP

### 1. Objectifs

Le projet PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication) est un projet de recherche européen financé dans le cadre d'un appel à projets en informatique médicale et technologies de la santé<sup>[179,180]</sup>. Ce projet, coordonné par le CHRU de Lille, a débuté en janvier 2008 et s'est terminé en septembre 2011. Il est depuis poursuivi sous la forme du projet PSIP-EVAL. Le consortium de PSIP était composé de 13 partenaires, issus du domaine universitaire (CHRU de Lille, CHU de Rouen), du domaine industriel (Oracle, Vidal, Medasys, IBM), et du domaine hospitalier (hôpitaux partenaires en France, au Danemark et en Bulgarie). Le projet a reçu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204, ainsi que l'accord du Comité de Protection des Personnes en janvier 2008. Le projet PSIP-EVAL assure le maintien et l'évaluation des outils développés au cours du projet PSIP. Le consortium implique toujours le CHRU de Lille, qui le coordonne, ainsi que le principal hôpital français dans lequel les outils ont été et sont toujours testés : le Centre Hospitalier de Denain.

Les objectifs du projet PSIP étaient d'une part de développer des outils de détection automatisée d'EIM dans de grandes bases de données hospitalières, afin de développer d'autre part des outils d'aide à la décision capables de prendre en compte les contextes à risque d'effets indésirables<sup>[180]</sup>.

Cette considération des contextes à risque consiste à fournir aux professionnels de santé des informations sur les EIM prenant en compte les antécédents médicaux du patient, sa situation médicale en cours d'hospitalisation en termes de diagnostics, de médicaments administrés et de paramètres biologiques, ainsi que des éléments de contexte sur l'hospitalisation (mouvements du patient, etc.).

## 2. Méthodes

Au cours du projet PSIP, des méthodes d'induction supervisée de règles (arbres de décision, règles d'association) ont été appliquées à 115 447 dossiers médicaux informatisés issus de six hôpitaux partenaires en France, au Danemark et en Bulgarie<sup>[172]</sup>. Cette fouille a permis de développer des règles de détection d'EIM capables d'intégrer des paramètres chronologiques. Ces règles ont ensuite été triées, validées et réorganisées et complétées par une commission d'experts composée de médecins et de pharmaciens (Figure 11).

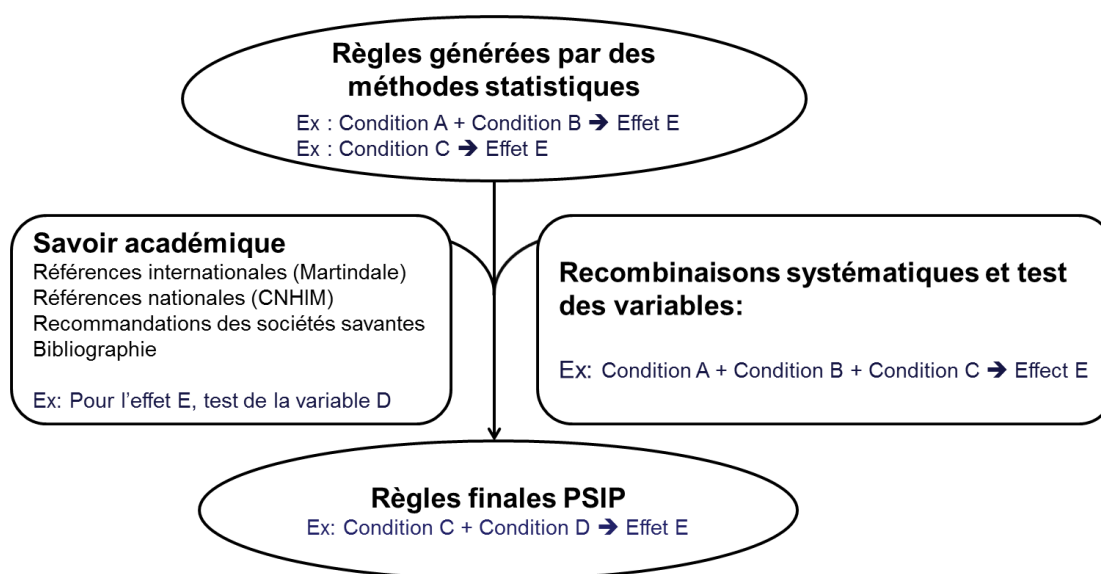


Figure 11 : construction des règles de détection d'événements indésirables médicamenteux au cours du projet PSIP

Le jeu de règles final du projet PSIP comporte 236 règles. Chacune d'elles présente un effet indésirable potentiel et un certain nombre de conditions pouvant l'avoir causé ou favorisé<sup>[181]</sup>. Appliquée sur de nouvelles données chaque règle permet de détecter les séjours hospitaliers ayant présenté l'effet recherché et/ou les conditions qu'elle met en cause.

## 3. Outil ADE-Scorecards

Les règles ont été implémentées dans un outil appelé ADE-Scorecards®<sup>[182]</sup>. Cet outil, développé au cours du projet PSIP, présente les cas détectés par les règles de manière rétrospective, ainsi que les statistiques qui leur sont associées (cf Axe II). Il donne également la possibilité aux utilisateurs de consulter les dossiers médicaux des cas détectés, présentés sous une forme synthétique facile à exploiter. Cet outil est destiné à sensibiliser les médecins, pharmaciens et infirmières aux problématiques spécifiques à leur service, en leur présentant des données sur les effets indésirables survenus dans leur environnement au cours des mois précédents. Ces données sont à la fois replacées dans leur contexte et filtrées selon des critères

statistiques et selon la probabilité conditionnelle des évènements concernés, c'est-à-dire la probabilité de survenue de l'effet détecté au sein de la population ciblée par la règle. Le seuil de probabilité conditionnelle des évènements à partir duquel les règles sont affichées est de 5% par défaut, mais il peut être modifié par les utilisateurs. Après plusieurs mois d'implémentation il est possible de suivre l'évolution au cours du temps des taux d'EIM supposés. L'outil ADE-Scorecards® est implémenté dans un hôpital français de 222 lits, le Centre Hospitalier de Denain, depuis 2010 et les retours des utilisateurs sont positifs<sup>[183–185]</sup>. Il sera présenté plus en détail dans la partie « matériel et méthodes ».

## J. Objectifs des travaux de la thèse

Les travaux réalisés au cours de cette thèse visent à répondre à la question suivante :

**Des outils de détection automatisée de facteurs contextuels et d'évènements indésirables liés aux anticoagulants permettent-ils de soutenir une démarche de soutien à la qualité des soins?**

Ces travaux s'intègrent dans le cadre du projet PSIP (cf I.I). Le travail est organisé selon trois axes :

**Axe I : Evaluation de l'outil de réutilisation de données médicales à des fins d'identification d'EIM ADE-Scorecards®**

L'objectif de cet axe de travail est d'évaluer qualité de la détection contextualisée d'EIM liés aux AVK par les règles PSIP. Pour cela nous déterminerons la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des règles de détection des élévations excessives de l'INR.

**Axe II : Identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique**

En vue d'améliorer la valeur et la pertinence des règles de détection utilisées pour la détection des contextes à risque d'EIM liés aux AVK, nous avons analysé une base de données collectant l'ensemble des patients ayant reçu des AVK lors de leur hospitalisation dans un centre hospitalier général sur la période 2007 à 2012. A partir de cette base de données nous avons cherché à extraire, à l'aide de méthodes statistiques, les éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK dans la réalité clinique. L'objectif de cet axe sera ultérieurement de mettre à jour la base de règles PSIP.

**Axe III : Peut-on utiliser l'outil ADE-Scorecards® dans une démarche de soutien à la qualité des soins visant à étudier des prescriptions inappropriées ?**

Les règles PSIP sont flexibles, elles peuvent être créées à la demande, de même que de nouvelles variables peuvent assez facilement être créées. Nous souhaitons évaluer la capacité de ces règles à explorer de nouveaux domaines d'intérêt pour les utilisateurs des ADE-Scorecards. Dans ce troisième axe de travail nous montrons comment les règles PSIP associées aux ADE-Scorecards® permettent d'explorer des problématiques de qualité des prescriptions, en ayant pour objectif la détection et la description des prescriptions inappropriées.

## **II. PARTIE II : Matériel et méthodes**

### **A. Matériel et méthodes communs aux trois axes de travail et modèle de données**

#### **1. Données**

Les études réalisées dans ce travail de thèse sont basées sur la réutilisation de données hospitalières informatisées. Les données employées ont été obtenues au cours des projets PSIP et PSIP-EVAL et sont celles d'un centre hospitalier français du département du Nord, le centre hospitalier de Denain. Cet hôpital de 222 lits comprend les services suivants : chirurgie, pneumologie, urgences, cardiologie, angiologie, hépato-gastro-entérologie et médecine interne. L'étude s'étend sur la période de 2007 à 2013, pour un total de 97 355 séjours. Les données ont été anonymisées. Le projet a reçu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204, ainsi que l'accord du Comité de Protection des Personnes.

Pour chaque séjour hospitalier, nous disposons des données suivantes

- Données administratives (âge, genre, parcours du patient...)
- Diagnostics encodés dans les données du PMSI, selon la classification CIM10 <sup>[186]</sup>
- Médicaments dont l'administration été enregistrée dans le système d'information, encodées selon la classification ATC<sup>[1]</sup>
- Données biologiques, encodées selon la classification C-NPU<sup>[187]</sup>
- Les courriers de sortie et les comptes-rendus d'actes, anonymisés au moyen de l'outil FASDIM<sup>[188]</sup>.

Les courriers de sortie et comptes-rendus d'actes médicaux sont en texte libre et contenus dans des fichiers de texte.

Le reste des données est codé dans 5 tables extraites pour chaque année de l'étude. Elles sont issues d'une part des données du PMSI et d'autre part du dossier patient informatisé via le logiciel DxCare. Le schéma des données est représenté par la Figure 12. Le détail du contenu des tables est décrit plus loin.

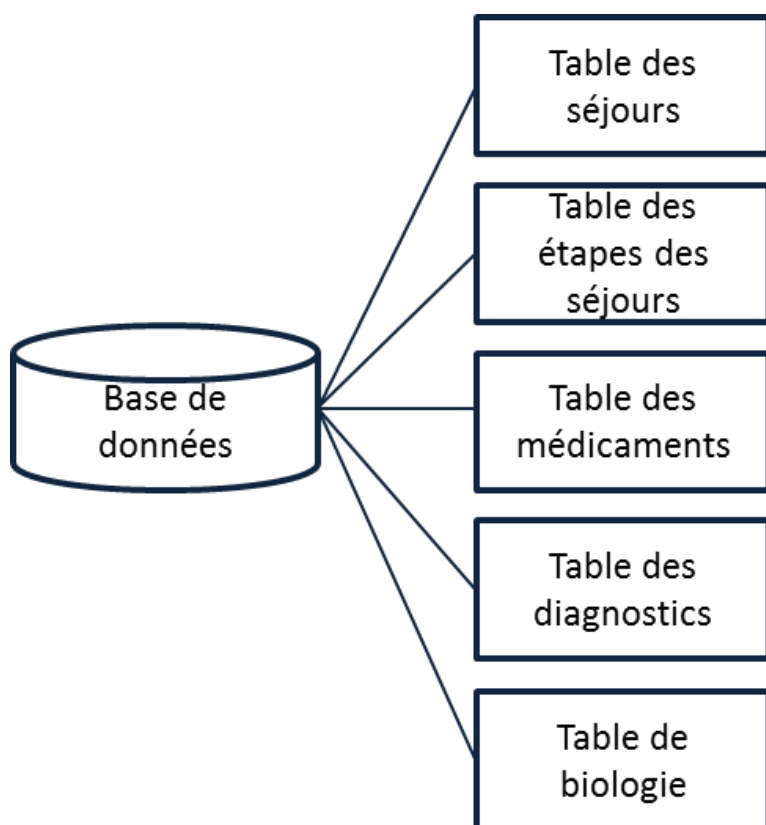


Figure 12 Schéma des données

Ces tables sont les suivantes :

- **Table de séjour** (Tableau 8) : elle rassemble les principales données administratives du patient, notamment l'âge, le sexe, la durée totale du séjour et le diagnostic principal de l'hospitalisation. Elle comporte une ligne par séjour (Tableau 8).

**Tableau 8 : Table des séjours**

Groupe	Variable	Nom complet de la variable	Origine	Type
Clés	id_hosp	Identifiant de l'hôpital	constant	numéro d'identification
	id_stay	Identifiant du séjour	base de données	numéro d'identification
	id_patient	Identifiant du patient	base de données	numéro d'identification
	id_stay_mother	Pour les nouveaux nés. Identifiant de la mère	base de données	numéro d'identification
	id_stay_newborn	Pour les nouveaux nés. Identifiant du nouveau né	base de données	numéro d'identification
Patient	age	Âge	base de données	années
	genre	Genre	base de données	0/1
	drg	groupe homogène de séjours (GHS)	base de données	code de GHS
	death_01	Décès au cours du séjour	base de données	0/1
	death_exp	Probabilité de décès dans ce GHS	propotion dans tout l'hôpital pour ce GHS	nombre entre 0 et 1
	geo_state_01	Le patient vit-il dans le pays où de trouve l'hôpital ?	constant	0/1
	geo_region_01	Le patient vit-il dans la région où de trouve l'hôpital ?	geographic reference	0/1
	geo_dpt_01	Le patient vit-il dans le département où de trouve l'hôpital ?	geographic reference	0/1
	p_diag drgeff	Diagnostic principal Nombre de séjours utilisés pour réaliser les statistiques sur le GHS	base de données nombre de séjours dans tout l'hôpital pour le GHS concerné	code CIM 10 nombre entier
Soins intensifs	through_icu_01	Prise en charge en unité de soins intensifs	base de données	0/1
	through_icu_exp	Fréquence attendue des séjours avec passage en unité de soins intensifs ou réanimation pour le GHS concerné	propotion dans tout l'hôpital pour ce GHS	nombre entre 0 et 1
	duration_icu	Durée de séjour en unité de soins intensifs	base de données	nombre entier
	duration_icu_exp	Durée de séjour attendue en unité de soins intensifs	durée moyenne dans tout l'hôpital pour ce GHS	nombre décimal
	saps	Simplified Acute Physiological Score, 2e version (score de gravité)	base de données	nombre entier
	duration_icu_sd	Déviati on standard de la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs ou de réanimation	Déviati on standard de la durée de séjour de tout l'hôpital pour le GHS concerné	nombre décimal
Lieux	delay_icu	Durée avant le séjour dans l'unité de soins intensifs ou de réanimation	base de données	nombre entier
	nb_mu	Nombre d'untés médicales visitées au cours du séjour	base de données	nombre entier
	back_forth_01 from_emergency_01	Allers et retours entre les services Patient admis via les urgences	database database	0/1 0/1
Dates	duration	Durée du séjour	database	nombre entier
	duration_exp	Durée attendue en fonction du GHS	Durée moyenne du séjour pour le GHS	nombre décimal
	delay_next_hosp	Délai jusqu'à la prochaine hospitalisation	base de données	nombre entier
	duration_sd	Déviati on standard de la durée de séjour dans le GHS concerné	Déviati on standard de la durée de séjour dans tout l'hôpital pour le GHS	nombre décimal
Divers	nb_th_mdc	Nombre de catégories diagnostiques majeures théoriques	table "étapes du séjour"	nombre entier
	transfer_entry_01	Patient transféré depuis un autre hôpital	base de données	0/1
	transfer_01	Patient transféré vers un autre hôpital	base de données	0/1
	nb_proc	Nombre d'actes médicaux différents	base de données	nombre entier
	nb_diags weight	Nombre de diagnostics associés Poids du patient	base de données base de données	nombre entier nombre décimal



- **Table des étapes du séjour** (Tableau 9) : elle comporte une ligne pour chacune des unités médicales dans lesquelles un patient a séjourné. Elle comprend notamment le nom de chaque unité médicale du séjour, le diagnostic principal rattaché au séjour dans l'unité médicale, la durée de séjour dans l'unité médicale et l'ordre du passage dans l'unité médicale par rapport aux autres unités visitées.

**Tableau 9 : table des étapes du séjour**

Groupe	Variable	Nom complet de la variable	base de données	Type
Clés	id_hosp	Identifiant hospitalier	constante	numéro d'identification
	id_stay	Identifiant de séjour	base de données	numéro d'identification
	id_step_stay	Identifiant d'étape de séjour	base de données	numéro d'identification
	id_patient	Identifiant de patient	base de données	numéro d'identification
Lieux	mu	Service de l'étape	base de données	nom
	icu_01	Est-ce une unité de soins intensifs ?	base de données	0/1
	emergency_01	Est-ce une unité d'urgence ?	base de données	0/1
Divers	saps	Simplified Acute Physiological Score, 2e version (score de gravité)	base de données	nombre entier
	p_diag	Diagnostic principal	base de données	ICD10 code
	th_mdc	Catégorie diagnostique majeure théorique du séjour	autre table	nombre entier
	weight	Poids du patient	base de données	nombre décimal
	step_stay_rank	Rang de l'étape dans le séjour	base de données	nombre entier
	duration	Durée du séjour dans le service	base de données	nombre entier

- **Table des diagnostics** (Tableau 10) : elle rassemble les données diagnostiques rattachées à chaque séjour. Elle comporte une ligne pour chaque diagnostic rattaché à une étape du séjour. Les diagnostics sont codés selon la classification CIM10<sup>[186]</sup>.

**Tableau 10 : table des diagnostics**

Groupe	Variable	Nom complet de la variable	base de données	Type
clés	id_hosp	Identifiant hospitalier	constante	numéro d'identification
	id_stay	Identifiant de séjour	base de données	numéro d'identification
	id_step_stay	Identifiant d'étape de séjour	base de données	numéro d'identification
	id_patient	Identifiant de patient	base de données	numéro d'identification
Diagnostics	diag	Diagnostic associé	base de données	code CIM10

- **Table des médicaments** (Tableau 11) : elle comporte une ligne pour chaque administration médicamenteuse enregistrée par une infirmière, associée aux données suivantes : libellé du médicament dans le logiciel DxCare, code ATC du médicament<sup>[1]</sup>, dose, jour d'administration sous forme de délai en jours depuis l'admission du patient (ex : J2), voie d'administration (ex : voie orale) et forme médicamenteuse (ex : comprimé).

**Tableau 11 : table des médicaments**

Groupe	Variable	Nom complet de la variable	base de données	Type
Clés	id_hosp	Identifiant hospitalier	constante	numéro d'identification
	id_stay	Identifiant de séjour	base de données	numéro d'identification
	id_patient	Identifiant de patient	base de données	numéro d'identification
Médicaments	name	Nom commercial	base de données	Nom
	atc	Code ATC	external drugs related	Nom
	delay_drug	Délai entre l'admission et l'administration	table	Jours
	dose	Dose administrée	base de données	Nombre décimal
	unit	Unité de dose	base de données	Nom
	route	Voie d'administration	base de données	Nom

- **Table de biologie** (Tableau 12) : elle comporte une ligne pour chaque mesure biologique, avec les données suivantes : jour de mesure sous forme de délai en jours depuis l'admission du patient (ex : J2), le libellé de la mesure (ex : « créatininémie »), code IUPAC<sup>[187]</sup>, valeur de la mesure, unité, valeur normale inférieure, valeur normale supérieure.

**Tableau 12 : table de biologie**

Groupe	Variable	Nom complet de la variable	Type
Clés	id_hosp	Identifiant hospitalier	numéro d'identification
	id_stay	Identifiant de séjour	numéro d'identification
	id_patient	Identifiant de patient	numéro d'identification
Mesure	delay_bio	Délai entre l'admission et la mesure	Nomrbe entier (jours)
	cnpu	numéro C-NPU (IUPAC)	Chaine de caractères
	value	Valeur de la mesure	Nombre décimal
	unit	Unité	Chaine de caractères
	up_bound	Borne inférieure de normalité	Nombre décimal
	lo_bound	Borne supérieure de normalité	Nombre décimal

## 2. Agrégation des données

Plusieurs données peuvent avoir la même signification clinique ou une signification voisine. Par exemple la daltéparine et l'énoxaparine sont deux molécules issues de la même classe pharmacologique, les héparines de bas poids moléculaire. Elles ont un mécanisme d'action identique et des propriétés pharmacocinétiques très voisines. A des fins de fouille de données, il est important de pouvoir recueillir l'information « administration d'une héparine de bas poids moléculaire » plutôt que les informations « administration de daltéparine » et « administration d'énoxaparine » séparément.

Les variables sont agrégées au moyen de « mappings » qui regroupent les variables similaires au sein de catégories génériques. Un mapping est une table qui comporte en lignes les codes

qui permettent d'identifier les données recherchées, et en colonnes les variables sous lesquelles nous souhaitons regrouper les codes. Le mapping comporte des 1 lorsqu'un code fait partie d'une variable, et un 0 lorsqu'il n'en fait pas partie. Il existe trois mappings qui identifient les composantes de chaque variable.

a) *Le mapping des médicaments*

Ce mapping regroupe les médicaments par classes pharmacologiques. Il se présente sous la forme d'une table comportant un code ATC par ligne et en colonne les variables génériques (classes pharmacologiques ou autres regroupements) selon lesquelles nous souhaitons les rassembler. Les cellules de la table contiennent des 1 lorsque le code est associé à la variable générique et des 0 lorsqu'il ne l'est pas. Le Tableau 13 présente un extrait de ce mapping des médicaments, à travers l'exemple de la classe des héparines de bas poids moléculaire.

**Tableau 13 : extrait de mapping, exemple de la classe « héparines de bas poids moléculaire »**

Atc	X_name	dr1.antithrombotic_lmw_heparin	dr1.antithrombotic_inhibThrombin	dr1.antithrombotic_vitKantagonist	dr1.antitussive	dr1.antiviral	dr1.antiviral_inh_protease	dr1.antiviral_inh_transcriptase_reverse	dr1.antiviral_nucleoside_nucleotide_like	dr1.antiviral_nonnucleoside_like	dr1.antiviral_enzymInduct
B01AB04	Dalteparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB05	Enoxaparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB06	Nadroparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB07	Parnaparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB08	Reviparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB09	Danaparoid	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB10	Tinzaparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB11	Sulodexide	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB12	Bemiparin	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B01AB51	Héparine, associations	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Dans ce tableau on peut voir que les codes ATC des héparines de bas poids moléculaire figurent en ligne, la colonne correspondant aux héparines de bas poids moléculaire comporte des 1, les colonnes des autres classes pharmacologiques comportent des 0.

Le mapping peut regrouper dans une même classe des médicaments appartenant à des classes thérapeutiques différentes si l'effet pharmacologique recherché par la variable leur est commun. Par exemple la classe « diurétiques hypokaliémiants » comporte à la fois les médicaments de la classe des diurétiques thiazidiques et ceux de la classe des diurétiques de l'anse de Henlé (sulfonamides) (Tableau 14).

Tableau 14 : extrait du mapping des médicaments

atc	X_name	dr1.diuretics_carbonicAnhydraseInhibitors	dr1.diuretics_osmotical	dr1.diuretics_potassiumLowering	dr1.diuretics_potassiumSparing	dr1.antibiotics	...
C03A	Diurétiques à bas dosage, Thiazides	0	0	1	0	0	
C03AA	Thiazides purs	0	0	1	0	0	
C03AA01	Bendroflumethiazide	0	0	1	0	0	
C03AA02	Hydroflumethiazide	0	0	1	0	0	
C03AA03	Hydrochlorothiazide	0	0	1	0	0	
C03AA04	Chlorothiazide	0	0	1	0	0	
C03AA05	Polythiazide	0	0	1	0	0	
C03AA06	Trichlormethiazide	0	0	1	0	0	
C03AA07	Cyclopenthiazide	0	0	1	0	0	
C03AA08	Methyclothiazide	0	0	1	0	0	
C03AA09	Cyclothiazide	0	0	1	0	0	
C03AA13	Mebutizide	0	0	1	0	0	
C03CA	Sulfonamides purs	0	0	1	0	0	
C03CA01	Furosemide	0	0	1	0	0	
C03CA02	Bumetanide	0	0	1	0	0	
C03CA03	Piretanide	0	0	1	0	0	
C03CA04	Torasemide	0	0	1	0	0	

NB : les codes contenus dans cette variable ne sont pas présentés dans leur totalité.

Le mapping des médicaments permet également d'isoler une molécule de sa classe pharmacologique pour en étudier l'effet propre. Par exemple, pour l'étude de l'effet de l'amiodarone, fort inhibiteur de plusieurs cytochromes impliqués dans le métabolisme des

AVK, sur l'équilibre des traitements par AVK, la variable « amiodarone » a été créée, cette variable ne comporte que le code ATC de la molécule amiodarone.

Le mapping des médicaments a été développé et enrichi au cours du projet PSIP par des médecins et pharmaciens. Trente-deux variables supplémentaires ont été créées pour les besoins spécifiques de ces travaux de thèse. Les variables utilisées pour les études seront décrites dans la méthodologie de chaque axe. Les codes ATC des nouveaux médicaments arrivés sur le marché entre le début du projet PSIP (2007) et la réalisation de ces travaux ont également été ajoutés pour les classes pharmacologiques étudiées, notamment les anticoagulants oraux directs.

Ainsi, le mapping final utilisé, qui comporte les variables créées au cours du projet PSIP et celles que nous avons ajoutées pour la réalisation de ces travaux comporte 5 490 entrées (codes ATC), qui au moyen de 9214 relations permettent de construire 312 variables

#### b) *Le mapping des diagnostics*

Ce mapping regroupe des pathologies par classes plus génériques. Il possède la même structure que le mapping des médicaments. La codification des diagnostics utilisée est la CIM10<sup>[186]</sup>.

Lorsque l'on étudie l'effet des médicaments et leurs interactions il est par exemple utile de connaître l'état de la fonction hépatique du patient. En effet de nombreux médicaments sont métabolisés en dérivés inactifs au niveau du foie. C'est notamment le cas des antivitamines K. La fonction hépatique peut se dégrader naturellement avec l'âge, mais de nombreuses pathologies peuvent également être à l'origine d'une insuffisance hépatique. La variable « insuffisance hépatique » du mapping des diagnostics regroupe les pathologies classiquement responsables d'insuffisance hépatique. Un extrait des éléments inclus dans cette variable est présenté dans le Tableau 16. Les diagnostics ne sont pas associés aux dates auxquelles ils correspondent. Les codes inclus dans les variables créées au cours du projet PSIP concernent donc des pathologies chroniques. Ce mapping a été développé au cours du projet PSIP par des médecins.

Tableau 15 : extrait du mapping des diagnostics : insuffisance hépatique.

code	libelle	di1.hepatic_insuf	di1.infectious_disease	di1.renal_insuf_chr	di1.urinary_retention	...
K704	Insuffisance hépatique alcoolique	1	0	0	0	
K713	Maladie toxique du foie avec hépatite chronique persistante	1	0	0	0	
K714	Maladie toxique du foie avec hépatite chronique lobulaire	1	0	0	0	
K715	Maladie toxique du foie avec hépatite chronique active	1	0	0	0	
K721	Insuffisance hépatique chronique	1	0	0	0	
K73	Hépatite chronique persistante, non classée ailleurs	1	0	0	0	
K731	Hépatite chronique lobulaire non classée ailleurs	1	0	0	0	
K732	Hépatite chronique active, non classée ailleurs	1	0	0	0	

NB : les codes contenus dans cette variable ne sont pas présentés dans leur totalité.

Le mapping des diagnostics est principalement utilisé pour agréger des variables dont on pense qu'elles peuvent favoriser les effets indésirables médicamenteux, mais il peut également être employé pour identifier des variables servant à décrire la population étudiée ou sa thérapeutique. Par exemple les variables « thrombose veineuse profonde », « fibrillation atriale », « embolie pulmonaire » et « présence d'une prothèse valvulaire mécanique » ont été créées pour ces travaux de thèse, afin de déterminer l'indication des traitements AVK (Tableau 16).

Tableau 16 : extrait du mapping des diagnostics

code	libelle	di1.FA	di1.EP	di1.TVP	di1.valve card
I80	Phlébite et thrombophlébite	0	0	1	0
I800	Phlébite et thrombophlébite des veines superficielles des membres inférieurs	0	0	1	0
I801	Phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale	0	0	1	0
I802	Phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds (des membres inférieurs)	0	0	1	0
I803	Phlébite et thrombophlébite des membres inférieurs, sans précision	0	0	1	0
I808	Phlébite et thrombophlébite d'autres localisations	0	0	1	0
I809	Phlébite et thrombophlébite de localisation non précisée	0	0	1	0

NB : les codes contenus dans cette variable ne sont pas présentés dans leur totalité.

Certaines variables ont été créées au cours de ces travaux pour détecter des événements aigus (par exemple les saignements), les cas détectés au moyen de ces variables étant ensuite revus pour vérifier la compatibilité chronologique avec les événements liés recherchés.

Pour les besoins spécifiques de ces travaux de thèse, 18 nouvelles variables ont été créées. Les variables employées dans les différentes études présentées dans ce mémoire sont décrites dans la méthodologie de l'axe concerné.

Le mapping des diagnostics final utilisé comprend les variables créées au cours du projet PSIP ainsi que celles que nous avons créées pour la réalisation des travaux présentés dans ce mémoire. Il comporte 17 953 entrées (codes CIM10) pour lesquelles 12 289 relations permettent de créer 98 variables (classes diagnostiques).

### c) *Le mapping de biologie*

Ce mapping met en relation les mesures biologiques et leurs déviations avec leur signification clinique. Les variables désignent des anomalies biologiques. Le mapping de biologie met en relation ces variables avec les intitulés des mesures qui leur correspondent, accompagnés d'un seuil à partir duquel les mesures sont considérées comme anormales. Par exemple, la variable « élévation anormale de l'INR » a été définie par une augmentation de l'INR au-delà de 5. Dans l'hôpital étudié, l'intitulé de la mesure de l'INR dans les tables de biologie peut être « INR », ou « I.N.R », le mapping de biologie rassemble donc ces deux intitulés sous la variable « élévation anormale de l'INR » (bi.high\_inr), associés au seuil supérieur de 5 (Tableau 17). La définition de seuils par intitulé de mesure permet de s'affranchir des changements d'unités de mesure.

**Tableau 17 : extrait du mapping de biologie**

var_name	param_name	condition	absolute_bound
bi.high_inr	I.N.R.	sup	5
bi.high_inr	INR	sup	5
bi.low_inr	I.N.R.	inf	1.6
bi.low_inr	INR	inf	1.6
bi.low_inr	NPU01685	inf	1.6
bi.hyper_aptt	NPU01681	sup	1.23
bi.hyper_aptt	TCAr	sup	1.23
bi.thrombopenia	NPU03568	inf	75
bi.thrombopenia	PLAQ.	inf	75
bi.thrombopenia	PLAQUETTES x 1 000	inf	75

Le mapping de biologie comporte 220 variables, regroupant 497 couples d'un intitulé de biologie et d'une borne.

### 3. Contrôle de la qualité des données

#### a) *Détection des anomalies*

Chaque table de données a fait l'objet d'un contrôle de la qualité de sa structure et de son contenu. La procédure de contrôle de la qualité a été appliquée lors de chaque extraction de données. Son objectif n'était pas d'améliorer la qualité des données elles-mêmes mais de détecter les anomalies de manière à améliorer leur exploitation ultérieure. La procédure de contrôle consiste en une série de vérifications dépendant de la nature des données.

Pour chaque cellule de chaque table, les contrôles suivants sont réalisés :

- Le type de donnée contenu dans la cellule est-il compatible avec celui que l'on attend ? Les données peuvent être numériques (binaires, entiers, nombres décimaux) ou des chaînes de caractères (pouvant suivre un schéma spécifique comme par exemple un code CIM10)
- Concernant les valeurs elles-mêmes :
  - Si la valeur est un nombre : est-elle dans la fourchette autorisée ?
  - Si la valeur est une chaîne de caractères : fait-elle partie de la liste des valeurs autorisées ?

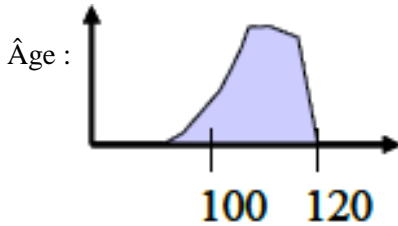
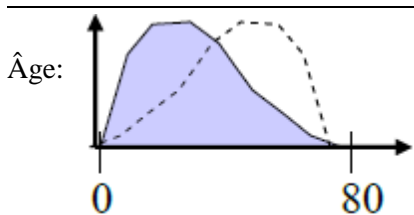
D'autres contrôles s'appliquent à des vecteurs entiers, par exemple, à une ou plusieurs colonnes d'une table. Plusieurs vérifications sont appliquées :

- La distribution univariée :
  - Si la variable est numérique, son histogramme est-il plausible?
  - Si la variable est une variable qualitative, la proportion de chaque catégorie est-elle plausible ?
- La distribution multivariée:
  - les distributions conditionnelles sont-elles plausibles? Soit  $Y$  une variable qualitative ou un ensemble de classes d'une variable quantitative,  $Y_i \{Y_1, \dots, Y_k\}$ . La distribution de  $X$  sachant que  $Y = Y_i$  est-elle compatible avec la valeur  $Y_i$  ?



Le Tableau 18 présente un exemple de contrôle qualité sur une variable numérique.

**Tableau 18 : Exemple de contrôle qualité et de valeurs anormales pour une variable numérique telle que l'âge<sup>[189]</sup>**

Contrôle qualité	Exemple de résultat incorrect
Nature de la valeur incorrecte <i>la valeur n'est pas un nombre</i>	Âge = "I48"
Valeur en dehors de la fourchette autorisée <i>Nombre trop élevé ou trop faible</i>	Âge = "132" Fourchette autorisée = [0 ; 120]
Distribution univariée incorrecte <i>Chaque valeur est plausible mais la distribution n'est pas plausible</i>	
Distribution multivariée incorrecte <i>La distribution totale est plausible mais la distribution conditionnelle n'est pas correcte</i>	 <p>Pointillés : distribution de l'âge en pédiatrie Ligne continue : distribution de l'âge dans les autres services</p>

Le Tableau 19 présente un exemple de contrôle qualité sur une valeur de type « chaîne de caractères ».

**Tableau 19 : exemple de contrôle qualité et de valeurs anormales sur une variable type "chaîne de caractères" comme le diagnostic principal, codé en CIM10.**

Contrôle qualité	Exemple de résultat incorrect
Nature de la valeur incorrecte <i>La valeur ne suit pas le schéma attendu ou n'est pas un caractère</i>	Diagnostic = "AF35Z"
Valeur en dehors de la liste attendue <i>La valeur suit le schéma attendu mais le code n'existe pas</i>	Diagnostic = "D80.9"
Distribution univariée incorrecte <i>La proportion d'une valeur donnée est anormale</i>	$P("I46.9") = 60 \%$ I46.9 = arrêt cardiaque
Distribution multivariée incorrecte <i>La proportion d'une valeur donnée semble normale mais est incompatible avec un sous-groupe choisi</i>	$P("O80.0"   \text{age} > 80) = 10\%$ O80.0 = accouchement spontané par présentation du sommet

Enfin, la redondance du modèle de données dénormalisé permet des contrôles qualité supplémentaires. Par exemple, les champs « passage par une unité de soins intensifs » et « durée de séjour en unité de soins intensifs » sont fortement liées:

- Si « passage par une unité de soins intensifs » = FAUX, alors « durée de séjour en unité de soins intensifs » = 0

- Si « durée de séjour en unité de soins intensifs » > 0 alors « passage par une unité de soins intensifs » = VRAI

#### b) *Contrôle de la qualité des données contenues dans les tables*

De nombreuses erreurs ont été décelées au cours de ces travaux de thèse dans les différentes tables de données. Une vérification de la qualité de ces données en termes de contenu et une correction ont été réalisées. Ces erreurs ne seront pas toutes détaillées, nous présentons néanmoins ici les principaux types d'erreurs décelées et corrigées.

##### (1) Erreur de code ATC associé à un médicament.

Dans le logiciel du centre hospitalier de Denain, les libellés des médicaments sont associés au code ATC qui leur correspond. Pour un même code ATC il peut exister plusieurs libellés, par exemple le code ATC de la fluindione « B01AA12 » est associé aux libellés « PREVISCAN 20 MG » et « PREVISCAN 20MG DANS UNE BOITE INCLUANT UN CARNET DE SUIVI ».

Parfois un mauvais code ATC est associé au libellé, rendant la détection du médicament impossible. En effet la détection des médicaments est basée sur ces codes (cf paragraphe II.A.2).

Tous les médicaments étudiés dans ces travaux ont fait l'objet d'un contrôle. Nous avons vérifié d'une part que chaque libellé était associé au bon code ATC, puis nous avons vérifié que chaque code ATC était attaché à des libellés lui correspondant.

Les erreurs retrouvées dans les tables de médicaments ne seront pas présentées de manière exhaustive, néanmoins le Tableau 20 présente quelques exemples :

**Tableau 20 : Exemples d'erreurs et de corrections dans la table des médicaments**

libellé	ATC correspondant	classe pharmacologique de la molécule	ATC présent avant correction	molécule correspondante à l'ATC présent avant correction	classe pharmacologique de la molécule codée avant correction
SAP x mg HEPARINE (amp 5ml)	B01AB01	Héparines : antithrombotique	J05AF02	dianosine	analogues nucléosidiques (destiné au traitement du VIH)
100 ml CIFLOX 200MG/10	J01MA02	antibiotiques fluoroquinolones	B01AB01	héparine	héparines : antithrombotiques
40 ml OFLOCET 200MG/4	J01MA01	antibiotiques fluoroquinolones	B01AB01	héparine	héparines : antithrombotiques
CONCENTRE DE GLOBULES ROUGES DELEUCOCYTE PHENOTYPE	n'existe pas	sang, transfusion	N02BE01	paracétamol	antalgiques de palier 1
CONCENTRE DE GLOBULES ROUGES DELEUCOCYTE PHENOTYPE	n'existe pas	sang, transfusion	B01AD01	streptokinase	antithrombotiques
CONCENTRE DE GLOBULES ROUGES DELEUCOCYTE PHENOTYPE	n'existe pas	sang, transfusion	B05AX01	défibrotide	antithrombotiques
CONCENTRE DE GLOBULES ROUGES DELEUCOCYTE PHENOTYPE	n'existe pas	sang, transfusion	J01CA04	amoxicilline	antibiotiques B-lactames
CONCENTRE DE GLOBULES ROUGES DELEUCOCYTE PHENOTYPE	n'existe pas	sang, transfusion	L01CA01	vinblastine	antinéoplasiques poisons du fuseau
TRANSipeg 5.9 G, PDR PR SOL BUV, SACHET	A06AD65	laxatif osmotique	J01XC01	acide fusidique	antibiotiques
CORDARONE 200MG CPR SECABLE BLANC	C01BD01	antiarythmique	A10BB12	glimépiride	antidiabétiques oraux
CORDARONE 200MG CPR SECABLE BLANC	C01BD01	antiarythmique	C01DX12	molsidomine	antiangoreux vasodilatateurs coronariens
DAFALGAN CODEINE EFFERVESCENT 500 MG CP	N02AA59	antalgiques de paliers 1 et 2	N	-	-
ACTISKENAN	N02AA01	antalgiques de palier 3	N01AA01	Chlorpromazine	antipsychotiques neuroleptiques
SAP MOPRAL	A02BC01	inhibiteur de la pompe à protons	L01BC01	cytarabine	antinéoplasiques analogues de la pyrimidine
SEROPLEX 10 MGCP	N06A	antidépresseurs toutes classes confondues	N06AB10	escitalopram	antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine
BIOPEG SOL BUV FP 1000ML POUR COLOSCOPIE	A06AD15	laxatifs osmotiques	C01DA14	mononitrate d'isosorbide	antiangoreux nitrés

## (2) Absence de code C-NPU dans la table de biologie.

Dans les tables de biologie, les problèmes rencontrés ne consistaient pas en l'attribution de codes aux mauvais libellés, comme pour les tables des médicaments, mais plutôt en l'absence fréquente de certains codes C-NPU. Nous avons donc procédé au contrôle systématique de la présence de ces codes pour les paramètres biologiques étudiés, dont des exemples sont présentés dans le Tableau 21 :

**Tableau 21 : Exemples d'erreurs et de corrections dans la table de biologie**

Libellé	Code C-NPU
INR	NPU01685
I.N.R	NPU01685
Créatinine	NPU04998
Hémoglobine	NPU02319
HB	NPU02319
Hémoglobine totale	NPU02319
TGO	NPU19654
TGP	NPU19651
Albumine	NPU19673

## 4. ADE-Scorecards® et démarche qualité dans le centre hospitalier d'étude

### a) *Présentation générale*

Les règles de détection d'EIM développées au cours du projet PSIP ont été implémentées dans un outil appelé ADE-Scorecards®<sup>[182]</sup> (cf paragraphe I.I.3). Les ADE-Scorecards® sont un outil d'affichage des résultats de l'utilisation des règles pour fouiller les dossiers médicaux informatisés. Ils permettent de décrire les cas détectés par les règles : pour chaque type d'EIM le nombre de patients détectés est affiché ainsi que l'âge moyen, le taux de décès, le ratio hommes-femmes, et les principales maladies chroniques. Ils présentent également les statistiques de détection associées à chaque règle (Figure 13).

#### Risque d'élévation de l'INR(>4.9)

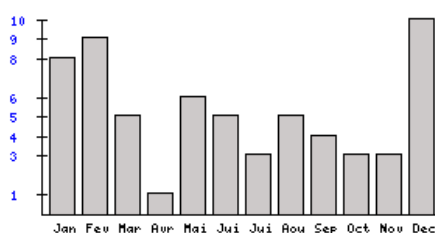
#### Caractéristiques des séjours identifiés, toutes règles confondues

Données issues des diagnostics codés

Effectif	62
Age moyen	80
Hommes - Femmes	29% - 71%
Décès	8%

Cancers	8%
Myocardiopathies	42%
Insuffisance rénale	2%
Insuffisance hépatique	2%
Insuffisance respiratoire	37%
Alcoolisme	2%

Nombre d'événements détectés / mois:



Histogramme du délai d'apparition de l'événement: Risque d'élévation de l'INR(>4.9)

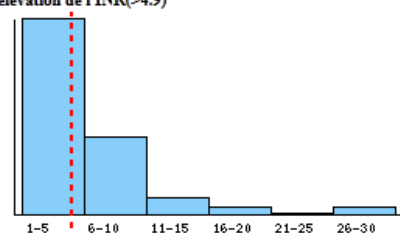


Figure 13 : Présentation d'un EIM donné dans les ADE-Scorecards®

Les règles affichées dans les ADE-Scorecards® sont filtrées de manière à afficher celles qui présentent les statistiques de détection les plus élevées. Ces statistiques de détection sont basées sur la confiance, ou probabilité conditionnelle, de chaque règle. La confiance correspond à la proportion de cas présentant l'effet recherché parmi tous les patients qui ont présenté les conditions de la règle (Équation 1).

#### Équation 1 . Calcul de la confiance d'une règle.

$$\text{Confiance} = P(E / C_1 \cap C_2 \dots nC_k)$$

$E = \text{Effet}$   $C = \text{Condition}$

Le seuil de confiance à partir duquel les règles sont affichées est de 5% par défaut, mais il peut être modifié par les utilisateurs.

Les règles sont également filtrées selon des critères statistiques : celles qui peuvent s'afficher sont celles pour lesquelles le Risque Relatif de l'effet est significativement supérieur à 1 par rapport au contexte de la règle, au seuil 5% du test exact de Fisher.

#### b) *L'outil de revue de cas « Expert-Explorer »*

Les ADE-Scorecards® permettent également de consulter les données relatives à tous les séjours détectés par les règles, au moyen de l'interface de revue de cas « Expert-Explorer », qui synthétise les données disponibles sur ces séjours d'une manière facile à exploiter. Cette interface se présente sous la forme d'onglets correspondants aux différentes tables : données administratives (âge, genre, durée de séjour, diagnostic principal, décès...) étapes du séjour (services visités et durée de séjour dans chaque service), actes réalisés au cours du séjour, diagnostics codés, médicaments administrés, résultats biologiques, courriers de sortie et compte-rendus d'actes (Figure 14).

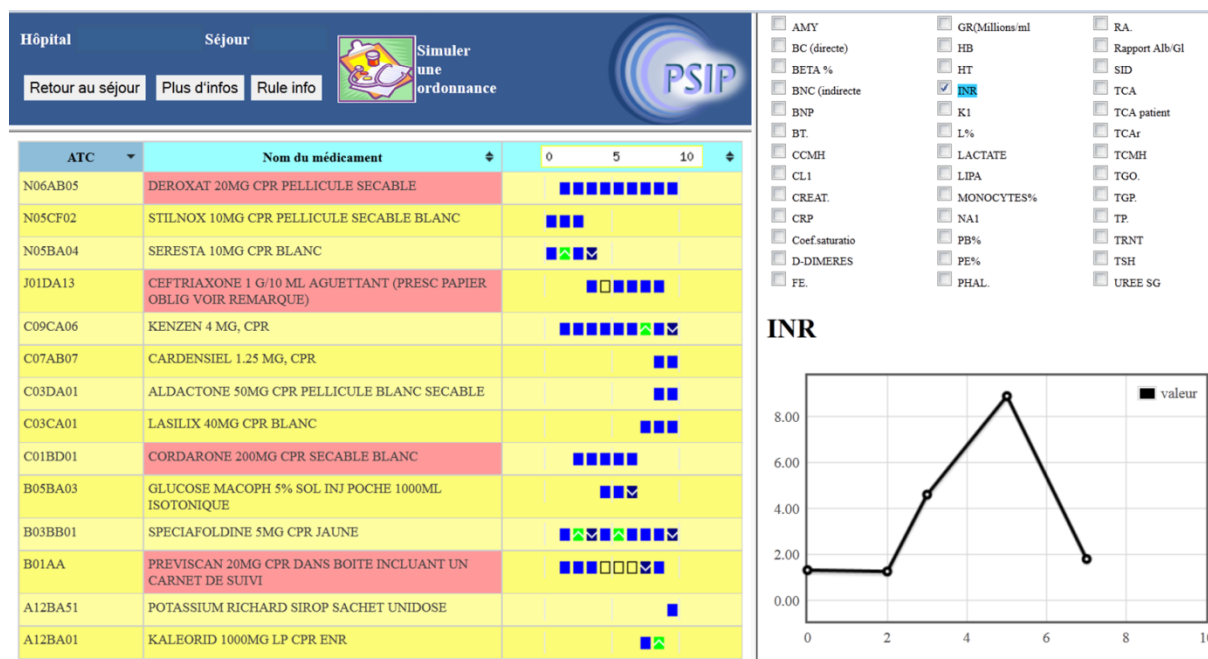
Affichage bio & med									
Séjour	Etapes	Examens	Diagnostic	Lab. (tableau)	Lab. (graphe)	Méd.	Méd. (graphe)	Documents	
Age	75							Unités médicales visitées	1
Sexe	femme							Allers-retours entre unités médicales	non
Mort	non							Délai avant la prochaine hospitalisation	105
Durée du séjour	5 jours							Transfert vers un autre hôpital de court séjour	oui
Diagnosics principaux	ICD10 = I48 FIBRILLATION ET FLUTTER AURICULAIRES							Passage par une Unité de Soins Intensifs	non
Nombre de CMD (Catégories Majeures de Diagnostic) théoriques différentes	1							Durée du passage par une Unité de Soins Intensifs	0 jours
Nombre de diagnostic associés différents	5							Score de gravité (SAPS)	0
Nombre d'actes différents	3							Délai avant le passage par une Unité de Soins Intensifs	-

Figure 14 : Interface de revue des ADE-Scorecards®

L'interface de revue « Expert-Explorer » présente également les résultats biologiques et les médicaments administrés de manière graphique pour faciliter visuellement la revue, comme dans l'exemple de la Figure 15.

Sur la partie gauche de l'écran, l'utilisateur peut visualiser la liste des médicaments administrés au patient, et les jours auxquels ils ont été administrés. Les médicaments désignés

par une règle comme potentiellement impliqués dans l'augmentation de l'INR apparaissent sur un fond rose. Sur la partie droite de l'écran, l'utilisateur peut visualiser les paramètres biologiques qui ont été mesurés pendant le séjour du patient. Il peut choisir ceux qu'il souhaite visualiser graphiquement.



ATC : Anatomic and Therapeutic Classification<sup>[190]</sup>

**Figure 15 : Interface de revue des ADE-Scorecards® : affichage graphique**

### c) *Démarche de soutien à la qualité des soins*

Les ADE-Scorecards® sont destinés à sensibiliser les médecins, pharmaciens et infirmières aux problématiques spécifiques à leur service, en leur présentant des données sur les effets indésirables survenus dans leur environnement au cours des mois précédents. Après plusieurs mois d'implémentation il est possible de suivre l'évolution au cours du temps des taux d'EIM.

Cet outil a été implémenté en juin 2010 dans trois services tests au centre hospitalier de Denain. Ces services sont ceux de cardiologie-gastroentérologie, infectiologie et court séjour gériatrique. Ces services représentent environ 70 lits, dans cet hôpital qui en compte 222.

Les utilisateurs des ADE-Scorecards® peuvent les consulter via l'intranet de l'hôpital. Ils se connectent au moyen d'identifiants et mots de passe personnels et ne peuvent accéder qu'aux informations concernant leur propre service. Depuis la mise en place des ADE-Scorecards®, des réunions sont régulièrement organisées avec les utilisateurs pour faire le point sur les

statistiques de détection par les règles. Ces réunions ont lieu tous les 3 à 6 mois, à chaque mise à jour des données. Les utilisateurs nous font part des problématiques qui ont attiré leur attention, et nous leur faisons également part de nos retours et analyses concernant ces statistiques. Pour faciliter ce travail de discussion, des tableaux de synthèse des résultats des ADE-Scorecards® ont été développés. Ils permettent de visualiser les principaux résultats de détection par les règles pour les différents EIM de manière condensée. Ils sont édités à chaque réunion pour appuyer la discussion. Un extrait de l'un de ces tableaux est présenté pour exemple dans le Tableau 22 et le Tableau 23.

**Tableau 22 : Tableaux de synthèse des ADE-Scorecards®, résumé par effet indésirable des cas détectés sur un an.**

Nombre d'effets indésirables détectés par mois Service x													
TYPE EFFET INDÉSIRABLE	Janv. 2013	Fév. 2013	Mars. 2013	Avr. 2013	Mai. 2013	Juin. 2013	Juil. 2013	Août. 2013	Sep. 2013	Oct. 2013	Nov. 2013	Déc. 2013	Total
<b>risque hémorragique</b>													
élévation de l'INR (>4.9)	1	1	2	0	1	2	0	3	3	2	2	2	19
thrombopénie (Pq<75 000)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
administration de Vitamine K	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	0	7
<b>déséquilibre hydro-électrolytique</b>													
hyperkaliémie (K+>5.3)	5	2	5	8	8	5	5	4	3	5	7	4	61
hyponatrémie (Na+<130)	0	2	1	0	1	2	1	2	0	1	2	1	13
hypocalcémie (ca++<2.2 mmol/l)	1	4	2	0	0	3	0	2	1	3	0	0	16
<b>insuffisance rénale</b>													
IR biologique (creat.>135 µmol/L ou urée>16.6 mmol/L)	10	4	6	3	6	2	10	6	5	4	6	6	68
<b>infection</b>													
administration d'un antibiotique	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
administration d'un antifongique	0	1	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	5
<b>diarrhée</b>													
administration d'un ralentisseur du transit	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
administration d'un anti-diarrhéique	0	0	0	1	1	2	1	2	1	1	1	1	11
<b>anomalie de la numération sanguine</b>													
anémie (Hb<10g/dl)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2

Tous ces évènements surviennent au cours du séjour, au moins deux jours après l'admission. Les évènements détectés par une anomalie biologique ne sont détectés que si le paramètre mesuré était normal à l'admission.

**Tableau 23 : Tableau de synthèse des ADE-Scorecards®, détail des cas détectés par les différentes règles pour un même effet indésirable, par service.**

**Période Janv.2013 à Déc.2013**

EFFET DETECTÉ	Total de séjours présentant l'effet dans les conditions des règles	Condition(s) de la règle	Nombre de séjours présentant l'effet dans les conditions de la règle <sup>(1)/(2)</sup>	Confiance de détection
risque hémorragique élévation de l'INR (>4.9)	19/168			
		Anti-Vitamine K Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine	3/10	30%
		Anti-Vitamine K Inhibiteur de la Pompe à Protons	6/77	8%
		Anti-Vitamine K Macrolide âge>=70	2/15	13%
		Anti-Vitamine K Céphalosporine âge>=70	1/9	11%
		Anti-Vitamine K Amoxicilline et ac.clav. âge>=70	2/26	8%
		Anti-Vitamine K autre Betalactamine âge>=70	1/2	50%
		Anti-Vitamine K Pénicilline âge>=70	3/32	9%
		Anti-Vitamine K Sulfamide âge>=70	1/2	50%
		Anti-Vitamine K Amiodarone âge>=70	7/36	19%
		Anti-Vitamine K Hormone thyroïdienne	2/38	5%
		Anti-Vitamine K Fibrate	1/9	11%
		Anti-Vitamine K Anti-goutteux	2/23	9%
		Anti-Vitamine K Corticostéroïdes systémiques	2/20	10%
		Anti-Vitamine K Anti-diarrhéique	1/11	9%
		Anti-Vitamine K Opioïde	3/18	17%
		Anti-Vitamine K Paracétamol âge>=70	8/44	18%
		Anti-Vitamine K Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien âge>=70	4/37	11%

<sup>(1)</sup> : nombre de séjours présentant l'effet.

<sup>(2)</sup> : nombre de séjours qui répondent aux conditions de la règle.

Un même séjour peut être concerné par plusieurs règles.

Les retours des utilisateurs sur l'utilisation des ADE-Scorecards® sont positifs<sup>[183–185]</sup>. Au fil des années ils nous ont fait part de diverses problématiques qu'ils souhaiteraient explorer avec nous et les ADE-Scorecards® ont été intégrés dans certains projets d'assurance qualité de l'établissement, notamment au sujet des anticoagulants. Les dernières évolutions des ADE-Scorecards® tendent vers une utilisation orientée sur la qualité des prescriptions. Dans cette approche, les règles sont utilisées non plus pour détecter des EIM potentiels mais pour détecter des prescriptions potentiellement inappropriées selon les listes de la littérature, notamment la liste de Laroche<sup>[152,191]</sup>.



## B. Méthodologie de l'Axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards®

L'objectif de cet axe de travail est d'évaluer qualité de la détection contextualisée d'EIM liés aux AVK par les règles PSIP. Pour cela nous déterminerons la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des règles de détection des élévations excessives de l'INR.

L'outil ADE-Scorecards® est destiné à participer à une démarche de qualité des soins (cf paragraphe I.I.3). Les informations présentées par cet outil sont destinées à renseigner les utilisateurs non seulement sur les EIM survenus dans leur environnement, mais également sur situations qui les ont favorisés.

Pour que les informations délivrées par cet outil soient fiables, une bonne qualité de la détection est indispensable. C'est pourquoi dans ce premier axe de travail nous nous sommes attelés à la mesure des principaux critères d'évaluation de la qualité de détection d'un système : la sensibilité (ou rappel), valeur prédictive positive (ou précision) et la spécificité. Ce travail a été réalisé sur l'ensemble des règles de détection contextualisée de l'évènement « INR supérieur ou égal à 5 ». Le seuil de 5 a été choisi car il correspond à un risque hémorragique élevé (cf paragraphe I.F.1).

### a) *Données*

Les règles de détection d'une élévation de l'INR au-delà du seuil de 5 ont été appliquées aux données informatisées de l'année 2010 du Centre Hospitalier de Denain, qui sont représentées par 14 748 séjours. Pour rappel, ces données comportent les informations suivantes :

- Données administratives (âge, genre, parcours du patient...)
- Diagnostics encodés dans les données du PMSI, selon la classification CIM10 <sup>[186]</sup>
- Médicaments administrés au cours du séjour et enregistrés dans le système d'information, encodés selon la classification ATC<sup>[1]</sup>
- Données biologiques, encodées selon la classification C-NPU<sup>[187]</sup>

Les séjours pour lesquels l'une de ces catégories de données manquait n'ont pas été explorés de manière à garantir une qualité suffisante des données. Les courriers de sortie des patients ainsi que les comptes rendus d'actes étaient également disponibles, et ont servi pour la revue experte des dossiers.

b) *Jeu de règles*

Les règles de détection contextualisée d'EIM potentiels rassemblent des conditions (C) pouvant mener à un effet (E), comme le montre l'Équation 2 :

Équation 2 : structure des règles

$$C1 \& C2 \& \dots \& Ck \rightarrow E$$

Une condition peut être liée à un médicament (exemple : administration d'aspirine), une valeur anormale d'un paramètre biologique (ex : hyperkaliémie), un diagnostic (exemple : existence d'un diabète), ou un renseignement disponible dans les données administratives (exemple : âge > 70 ans).

Dans ces règles, l'effet est un INR supérieur ou égal à 5.

Les algorithmes prennent en compte les paramètres chronologiques suivants :

- les conditions de la règle coexistent au moins une fois dans les 5 jours précédant la survenue de l'effet ;
- les cas correspondant aux conditions de chaque règle sont détectés seulement si l'effet survient au moins deux jours après le début du séjour ;
- l'effet est absent durant les jours 0 et 1 du séjour ;

La base de règles PSIP comporte 42 règles permettent de détecter des élévations de l'INR au-delà de 5. La liste de ces règles est présentée dans le Tableau 24.

Tableau 24 : règles de détection contextualisée des élévations de l'INR au-delà du seuil de 5.

Ensemble de conditions	Effet
AVK & Antidépresseur ISRS*	INR ≥ 5
AVK & Inhibiteur de la Pompe à Protons	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique quinolone & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique quinolone & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique macrolide & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique macrolide & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique cycline & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique cycline & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Anti-infectieux azolé & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Anti-infectieux azolé & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique céphalosporine & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique céphalosporine & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique amoxicilline et acide clavulanique & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique amoxicilline et acide clavulanique & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique pénicilline & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique pénicilline & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique "autre bêtalactame" & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique "autre bêtalactame" & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique aminoglycoside & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique aminoglycoside & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique glycopeptide & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique glycopeptide & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique sulfamide & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Antibiotique sulfamide & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Hypoalbuminémie	INR ≥ 5
AVK & Amiodarone & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Amiodarone & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Orlistat	INR ≥ 5
AVK & Hormones thyroïdiennes	INR ≥ 5
AVK & Fibrates	INR ≥ 5
AVK & Antigoutteux	INR ≥ 5
AVK & Tocophérol	INR ≥ 5
AVK & Antiarythmiques de classe I	INR ≥ 5
AVK & Glucocorticoïdes systémiques	INR ≥ 5
AVK & Anti-diarrhéiques	INR ≥ 5
AVK & Opioides	INR ≥ 5
AVK & Paracétamol & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Paracétamol & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & AINS** & âge ≥ 70 ans	INR ≥ 5
AVK & AINS** & âge < 70 ans	INR ≥ 5
AVK & Inhibiteur enzymatique	INR ≥ 5
AVK & Pentoxifylline	INR ≥ 5

\* ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine

\*\* Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

L'Équation 3 présente un exemple de règle.

**Équation 3 : exemple de règle**

$$\text{AVK \& Amiodarone \& Age} \geq 70 \rightarrow \text{INR} \geq 5$$

Par la règle présentée dans l'Équation 3, les cas détectés sont ceux qui présentent {AVK & amiodarone & Age  $\geq 70$  & INR  $\geq 5$ }, dans les conditions de chronologies définies préalablement.

Un séjour hospitalier peut être détecté par plusieurs règles prédisant le même effet indésirable. Les ADE-Scorecards® présentent chaque règle associée à sa “confiance”, laquelle représente la probabilité conditionnelle empirique d'assister à l'évènement parmi tous les cas présentant les conditions de la règle (Équation 4)

**Équation 4 : calcul de la confiance d'une règle**

$$\text{Confiance} = P(E / C1 \& C2 \dots \& Ck)$$

c) **Revue experte des cas**

La revue experte des cas a été réalisée au moyen de l'interface de de revue « Expert-Explorer », à laquelle les ADE-Scorecards® donnent accès (cf paragraphe I.I.3).

Tous les séjours au cours desquels un AVK a été prescrit et où l'INR a atteint ou dépassé le seuil de 5 au moins une fois à partir du 2<sup>e</sup> jour de l'hospitalisation ont été examinés séparément par un médecin et un pharmacien. Pour les cas qui n'ont pas été détectés par les ADE-Scorecards®, ces experts ont vérifié l'absence de tout facteur de risque d'augmentation de l'INR. Pour les cas qui ont été détectés par au moins une règle dans les ADE-Scorecards®, ils ont évalué l'implication des conditions de la règle ou des règles dans la survenue de l'effet indésirable, c'est-à-dire la contribution des facteurs de risque de déséquilibre dans l'élévation de l'INR, selon l'algorithme de Kramer<sup>[192]</sup>. Cette revue n'a pas été réalisée en aveugle®.

L'algorithme de Kramer permet l'évaluation de la causalité des EIM, selon six axes:

- I: existence d'autres cas de cet évènement indésirable avec le médicament,
- II: étiologie alternative possible,
- III: chronologie des événements,
- IV: les concentrations plasmatiques des médicaments et preuves de surdosage,

- V: Réduction/disparition des manifestations à l'arrêt du médicament,
- VI: Réapparition des manifestations lors de la réexposition au médicament.

La manifestation clinique anormale est définie dans cet algorithme comme un « symptôme anormal » et/ou un « résultat anormal de biologie médicale ». Un score est attribué à chaque axe et le score total correspond à l'une des catégories de probabilité suivantes : peu probable (score < 0), possible ( $0 \leq \text{score} \leq 3$ ), probable ( $4 \leq \text{score} \leq 5$ ) ou certaine ( $6 \leq \text{score} \leq 7$ ). La méthode de construction du score est présentée dans le Tableau 25.

**Tableau 25 : Méthode de construction du score, algorithme de Kramer<sup>[192]</sup>**

	+1*	0	-1**
AXE I	MC connue comme EIM pouvant être lié à l'un des médicaments suspectés	MC peu connue pour être liée à l'un des médicaments suspectés	MC jamais rapportée auparavant pour aucun des médicaments suspectés
AXE II	(a) Aucune autre cause potentielle présente (score +2) ; (b) Exacerbation ou manifestation inexpliquée d'une pathologie sous-jacente (score +1)	D'autres causes potentielles sont présentes mais ne peuvent pas être incriminées	Existence d'une autre cause potentielle compatible avec la survenue de l'EIM.
AXE III	Chronologie concordante avec la possibilité que l'un des médicaments suspectés ait causé l'EIM.	Chronologie équivoque ou non connue	Chronologie non concordante avec la possibilité que l'un des médicaments suspectés ait causé l'EIM. (score -2)
AXE IV	Le dosage du/des médicament(s) suspecté(s) ou toute autre donnée prouve un surdosage	Absence de donnée pouvant prouver l'existence d'un surdosage	Le dosage du/des médicament(s) indique qu'il n'y a pas eu de surdosage
AXE V	(a) La MC s'améliore ou disparaît après l'arrêt du/des médicaments suspecté(s) ; (b) La nature de la MC ne permet pas l'évaluation de l'évolution après arrêt du/des médicament(s) suspecté(s)	(a) LA MC s'améliore mais pas de manière dans une mesure permettant de conclure ; (b) La MC est prise en charge par une manœuvre auxiliaire	(a) La MC s'améliore malgré le maintien du/des médicament(s) suspecté(s) ; (b) La MC est potentiellement réversible mais ne s'améliore pas après l'arrêt du/des médicament(s)
AXE VI	La MC réapparaît de manière non équivoque ou s'aggrave lors de la réintroduction du/des médicament(s)	(a) La réintroduction du/des médicament(s) n'est pas réalisée ; (b) L'évolution de la MC avec la réintroduction du/des médicament(s) est masquée par une manœuvre auxiliaire	La MC ne réapparaît pas lors de la réintroduction du/des médicament(s)

MC: Manifestation Clinique

\* sauf lorsqu'un score de +2 est indiqué

\*\* sauf lorsqu'un score de -2 est indiqué

L'algorithme de Kramer est adapté à l'évaluation de la causalité pour les effets indésirables et pour les interactions médicamenteuses. L'hypoalbuminémie a été assimilée à une interaction médicamenteuse pour l'évaluation de la causalité des règles. Les règles de détection d'antibiotiques mettent à la fois en cause la contribution du médicament et la contribution du syndrome infectieux. Le syndrome infectieux a également été assimilé à une interaction médicamenteuse.

Les experts ont réexaminé conjointement les cas au sujet desquels ils avaient des opinions divergentes. Ces cas ont été rediscutés jusqu'à atteindre un consensus quant à la contribution des facteurs de risque identifiés par les ADE-Scorecards® à l'augmentation de l'INR. Les cas auxquels ont été attribuées les catégories de probabilité « probable » et « certaine » selon l'algorithme de Kramer<sup>[192]</sup> ont été considérés comme « EIM avec contribution significative d'un facteur de risque dans l'augmentation de l'INR ». Les cas qui ont été détectés par plusieurs règles ont également été considérés comme des « EIM avec contribution significative d'un facteur de risque dans l'augmentation de l'INR » si au moins une règle permettait de les détecter de manière appropriée. La revue des cas a permis la construction du tableau de contingence (Tableau 26) et le calcul des indicateurs de la qualité de la détection : valeur positive prédictive (VPP), sensibilité et spécificité.

**Tableau 26 : Tableau de contingence**

	<b>EIM* lié à un facteur de risque<sup>1</sup></b> <b>revue experte</b>	<b>EIM* non lié à un facteur de</b> <b>risque</b> <b>revue experte</b>
<b>EIM* lié à un facteur de risque</b> <b>détection automatique</b>	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)
<b>EIM* non lié à un facteur de</b> <b>risque</b> <b>détection automatique</b>	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)

<sup>1</sup> Probable ou certain selon l'algorithme de Kramer<sup>[192]</sup>

\*Elévation de l'INR au-delà de 5

La sensibilité (ou rappel) est la probabilité pour un cas où un facteur de risque a contribué à l'élévation de l'INR (vrai positif) d'être détecté par l'algorithme (Équation 5).

**Équation 5 : calcul de la sensibilité**

$$\text{Sensibilité} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

VP = nombre de Vrais Positifs

FN = nombre de Faux Négatifs

La valeur prédictive positive (ou précision) représente la pertinence de la détection, c'est à dire, la probabilité pour un cas détecté par les ADE-Scorecards® d'être effectivement un cas où un facteur de risque a significativement contribué à l'élévation de l'INR (Équation 6).

**Équation 6 : calcul de la valeur prédictive positive**

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

La spécificité est la probabilité pour un vrai négatif de ne pas être détecté, autrement dit la probabilité pour un cas d'élévation de l'INR non liée à l'interaction d'un facteur de risque avec l'AVK de ne pas être détecté (Équation 7).

#### Équation 7 : calcul de la spécificité

$$\text{Spécificité} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

Au cours de la revue des cas par les experts, les dommages cliniques et les réactions des médecins ont également été évalués. Un dommage clinique peut être mentionné directement dans le dossier médical (par exemple les saignements), ou peut être indirectement identifié par ses conséquences (admission à une unité de soins intensifs, transfert dans une unité spécialisée, décès).

Le Tableau 27 montre les critères de validation de la contribution des facteurs de risque et l'évaluation des dommages cliniques.

La sévérité des saignements a été évaluée. La définition d'une hémorragie grave utilisée est celle de la Haute Autorité de Santé (cf paragraphe I.A).

Les données ont été recueillies par les experts lors de l'examen des cas.

**Tableau 27 : critères de validation et d'évaluation d'un dommage clinique**

Question	Réponses possibles
L'effet (INR ≥ 5) est-il bien présent?	Oui/Non
Ce cas a-t-il bien été détecté par les ADE-Scorecards® ?	Oui/Non
Est-ce qu'au moins facteur de risque a contribué à l'évènement ? <sup>1</sup>	Peu plausible /Possible/ Probable/ Certain
Est-ce qu'au moins un facteur de risque détecté par les ADE-Scorecards® a contribué à l'évènement ? <sup>1</sup>	Peu plausible /Possible/ Probable/ Certain
Dommage clinique	3. Oui et l'un des facteurs de risque détectés en est la cause principale (Probable, Certain) <sup>1</sup>
	2. Oui mais les facteurs de risque détectés ne peuvent pas être imputés au dommage (Possible) <sup>1</sup>
	1. Oui mais les facteurs de risque désignés par les règles n'en sont pas à l'origine (Peu plausible) <sup>1</sup>
	0. Pas de dommage clinique
Type de dommage clinique	Saignement <sup>2</sup>
	Admission en unité de soins intensifs
	Transfert dans une unité de soins spécialisée
	Mort
Surveillance appropriée avant l'EIM ?	Oui/Non

<sup>1</sup> Selon l'algorithme de Kramer<sup>[192]</sup>

<sup>2</sup> Diagnostic codé dans les données (classification CIM10) ou mentionné dans le courrier de sortie (texte libre)

Les experts ont également vérifié si le contrôle de l'INR avant l'évènement était conforme aux recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Ces recommandations sont de mesurer l'INR 48 +/- 12 heures après la première administration, puis 3 à 6 jours plus tard, en fonction de la première valeur de résultat, puis tous les 3 à 4 jours jusqu'à stabilisation, puis espacées jusqu'à un intervalle maximum d'un mois. Après tout changement de dose, la première mesure doit être prise 2 à 4 jours après la modification de dose. Les contrôles doivent être répétés tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation.

d) *Etude statistique*

La répartition des cas dans lesquels un facteur de risque a significativement contribué au surdosage en AVK entre les différentes unités médicales a été évaluée au moyen d'une comparaison par paires avec le test exact de Fisher. Le service de gynécologie-obstétrique n'a pas été pris en compte dans ces statistiques car aucun dossier ne correspond à l'étude.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R<sup>[193]</sup>.



## **C. Méthodologie de l'axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données**

L'objectif de cet axe consiste à analyser une base de données de 78 866 séjours, cohorte homogène issue d'une population de patients hospitalisés entre 2007 et 2012 au centre hospitalier de Denain. Nous avons réalisé une étude de cohorte historique sur les patients ayant reçu des AVK sur la période d'étude afin d'identifier les éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK dans la réalité clinique. L'objectif de cet axe sera ultérieurement de mettre à jour la base de règles PSIP.

### **1. Critères d'inclusion**

Les séjours inclus dans l'étude sont ceux des patients ayant reçu des AVK au cours de leur hospitalisation. Nous comparons les patients ayant présenté une élévation de l'INR supérieure ou égale à 5 (les cas) aux patients qui n'en ont pas présenté (les témoins). Lorsqu'un patient a été hospitalisé plusieurs fois au cours de la période d'étude, seul le premier séjour est pris en compte.

#### Cas

Les cas sont les séjours avec administration d'AVK et présentant les caractéristiques suivantes :

- Au moins une valeur de l'INR  $\geq 5$  a été enregistrée au moins 2 jours après le début du séjour.
- INR  $\geq 5$  au jour 0 ou au jour 1 s'étant normalisé par la suite, puis nouvelle valeur de l'INR  $\geq 5$  plus de 5 jours après la normalisation et la reprise du traitement AVK. Dans ce cas la seconde élévation de l'INR est prise en compte.

#### Témoins

Les témoins sont les séjours avec administration d'AVK et présentant les caractéristiques suivantes :

- l'INR n'a jamais dépassé 5.
- durée de séjour supérieure ou égale à 2 jours

## 2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de l'étude les séjours présentant les conditions suivantes :

- Séjours d'une durée inférieure à 2 jours.
- INR  $\geq 5$  uniquement au jour 0 ou au jour 1.
- INR  $\geq 5$  au jour 0 ou au jour 1 ne se normalisant pas.
- INR  $\geq 5$  au jour 0 ou au jour 1, se normalisant par la suite, puis nouvelle valeur de l'INR  $\geq 5$  moins de 5 jours après la normalisation.

## 3. Choix des données recueillies et mode de recueil de données

Pour chaque patient nous avons choisi de recueillir les données correspondant aux médicaments pouvant influencer l'équilibre biologique d'un traitement par AVK et majorer leur effet, ainsi que les conditions pathologiques également susceptibles d'exercer cet effet. Ces paramètres ont été choisis d'après les ouvrages de pharmacologie de référence<sup>[53,194]</sup> et à partir d'une revue de la littérature (cf paragraphes I.D.6 et I.F.1). Nous avons également recueilli des données permettant de décrire la population en termes d'antécédents pathologiques, de risque hémorragique indépendamment du traitement anticoagulant et d'évènements hémorragiques. Ces données sont disponibles dans les différentes tables extraites de l'hôpital étudié (cf paragraphe II.A.1).

Nous avons construit un tableau unique rassemblant les données d'intérêt issues des différentes tables. C'est à partir de ce tableau que les étapes suivantes du travail ont été réalisées (calcul du débit de filtration glomérulaire, revue de cas et analyses statistiques). Cette agrégation de données a été automatisée au moyen d'un programme rédigé en langage C, appelé Ag-ml-01. Il fait appel aux mappings des médicaments et des diagnostics précédemment décrits (cf paragraphe II.A.2) pour détecter les variables désirées. Les données non agrégées ont été recueillies directement dans les tables (exemple : âge, donnée administrative non agrégée). Les données biologiques ont été détectées par leur code C-NPU directement dans les tables également. La Figure 16 décrit cette étape d'agrégation de données.

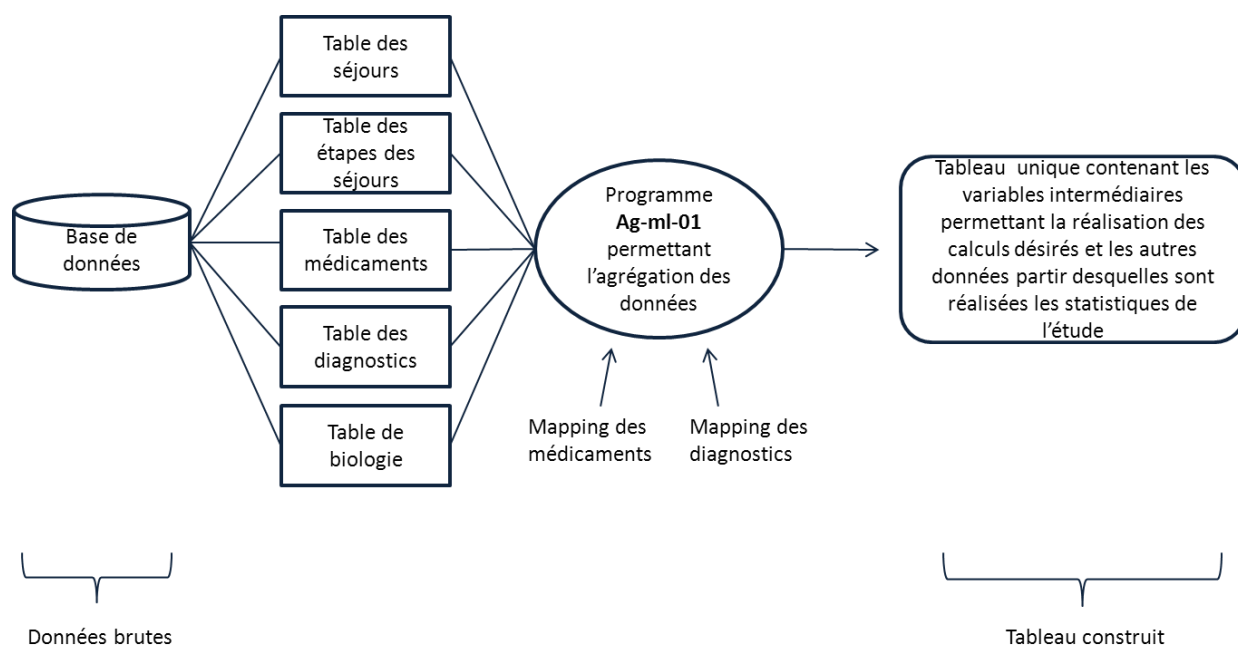


Figure 16 : agrégation des données

Le programme Ag-ml-01 agrège différents types de données dans un tableau unique dont la structure générale est présentée dans le Tableau 28. Le détail des données contenues dans ce tableau sera détaillé plus loin.

Tableau 28 : Structure du tableau de sortie du programme Ag-ml-01

	données générales				indication du traitement par AVK			médicaments pouvant majorer le risque hémorragique des AVK			diagnostics de situations cliniques pouvant majorer le risque hémorragique			éléments biologiques	détection des hémorragies
	âge	genre	décès	...	Fibrillation atriale	Embolie pulmonaire	...	amiodarone	céphalosporines	...	insuffisance hépatique	cancer	...	Créatininémie (mg/ml)	diagnostic de saignement
identifiant de séjour															
Séjour 1	75	0	0	...	1	0	...	1	0	...	1	0	...	15	1
séjour 2	89	1	0	...	1	0	...	0	0	...	1	0	...	13	0
Séjour 3	46	0	0	...	0	0	...	0	1	...	0	0	...	7,5	0

Tout d’abord, afin de décrire la population étudiée, des données générales ont été recueillies dans les tables des séjours et des étapes du séjour. Elles sont présentées dans le Tableau 29.

**Tableau 29 : données générales recueillies**

Variable	Type de données	Détails
Âge	Administrative	
Genre	Administrative	
Service	Administrative	Cas: service dans lequel le surdosage a lieu Témoins : premier service du séjour
Durée de séjour sans le service	Administrative	
Durée totale de séjour	Administrative	
Décès	Administrative	

Les diagnostics correspondant aux principales indications des traitements par AVK ont également été recueillis, ils sont présentés dans le Tableau 30.

**Tableau 30 : données recueillies relatives à l’indication du traitement par AVK**

Variable	Type de données
Fibrillation atriale	Diagnostics
Embolie pulmonaire	Diagnostics
Thrombose veineuse profonde	Diagnostics
Prothèse valvulaire	Diagnostics

Les médicaments susceptibles de majorer le risque hémorragique sous AVK ont été recueillis. Notre étude porte sur les facteurs de risque d’élévation de l’INR. Nous nous concentrons donc sur les médicaments possédant une interaction de ce type avec les AVK. Nous recueillons néanmoins dans un but descriptif quelques classes pharmacologiques associées à une majoration du risque hémorragique mais qui ne sont pas classiquement associées à des élévations de l’INR. Le Tableau 31 présente l’ensemble des données relevant des interactions médicamenteuses avec les AVK qui sont étudiées dans ce travail.

**Tableau 31 : classes médicamenteuses et molécules recueillies, susceptibles de majorer le risque hémorragique lié aux AVK**

Variable	Type de données	Détails
<b>Médicaments associés à des élévations de l'INR sous AVK</b>		
amiodarone	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
fibrates	Médicamenteuse	Défixation protéique
ISRS	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
hormones thyroïdiennes	Médicamenteuse	Augmentation du catabolisme des facteurs du complexe prothrombinique
allopurinol	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
antihistaminiques H2	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
aspirine à doses AAP	Médicamenteuse	Défixation protéique
fluoroquinolones	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
macrolides	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
cyclines	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
sulfamides antibactériens	Médicamenteuse	Défixation protéique
céphalosporines interagissant avec les AVK	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
anti-infectieux azolés	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
colchicine	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
opioïdes	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
paracétamol	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
pentoxifylline	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
phénytoïne	Médicamenteuse	Défixation protéique
propafénone	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
androgènes par voie orale	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
tocophérol ≥ 500 mg	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
tamoxifène	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
cisapride	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
disulfirame	Médicamenteuse	Inhibition enzymatique
proguanil	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
benzbromarone	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
danazol	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
statines	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
corticoides	Médicamenteuse	Mécanisme mal précisé
<b>Médicaments associés à une élévation du risque hémorragique sous AVK</b>		
héparine	Médicamenteuse	Interaction pharmacodynamique
fondaparinux	Médicamenteuse	Interaction pharmacodynamique
AAP hors aspirine	Médicamenteuse	Interaction pharmacodynamique
AINS en dehors de l'aspirine à doses AAP	Médicamenteuse	Interaction pharmacodynamique
thrombolytiques	Médicamenteuse	Interaction pharmacodynamique
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine		
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens		
AAP : AntiAgréant Plaquettaire		

Les médicaments sont considérés comme présents s'ils sont administrés au moins une fois dans les 5 jours précédant l'élévation de l'INR au-delà de 5 pour les cas. Pour les témoins ils sont considérés comme présents s'ils ont été administrés au moins une fois au cours du séjour, en présence de l'AVK.

En dehors des médicaments, d'autres données identifiées dans la littérature comme pouvant être à l'origine d'élévations de l'INR ont été recueillies. Elles sont présentées dans le Tableau 32.

**Tableau 32 : données permettant d'identifier des contextes à risque de majoration de l'INR.**

Variable	Type de donnée	Détails
Insuffisance hépatique	Diagnostique	
Créatininémie <sup>1</sup>	Biologique	
Insuffisance rénale chronique	Diagnostique	
Cancer	Diagnostique	
Syndrome infectieux	Médicamenteuse	Détecté par l'administration d'un antibiotique
Albuminémie <sup>2</sup>	Biologique	
Ethylisme chronique	Diagnostique	
Protéinémie <sup>1</sup>	Biologique	

<sup>1</sup> Valeur la plus proche du jour de dépassement du seuil de 5 de l'INR dans un délai de 2 jours avant ou après avec priorité aux valeurs précédant l'élévation de l'INR pour les cas, valeur la plus proche du premier jour d'administration de l'AVK pour les témoins

<sup>2</sup> Valeur la plus proche du jour de dépassement du seuil de 5 de l'INR pour les cas, valeur la plus proche du premier jour d'administration de l'AVK pour les témoins

Les variables quantitatives biologiques recueillies ont été transformées en variables binaires. Les variables suivantes ont été créées :

- Hypoalbuminémie, définie par une albuminémie inférieure à 30 g/l.
- Hypoprotidémie, définie par une protéinémie inférieure à 60 g/l
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min. Il est estimé au moyen de la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). Il est ensuite transformé en la variable binaire « DFG inférieur à 60 ml/min ».

Lorsque les données biologiques nécessaires à la construction de ces variables n'ont pas été mesurées nous attribuons la valeur 0, soit « absente » à la donnée pour le séjour.

Par ailleurs le ou les AVK reçu(s) au cours du séjour ont été recueillis ainsi que la dose à la première administration. La date de première administration d'AVK par l'hôpital a été recueillie ainsi que la date de première administration d'amiodarone. Ces informations seront utiles lors de la revue des cas (cf paragraphe II.C.4).

Enfin, nous recueillons dans la base de données des informations permettant de mieux décrire notre population. Ces données sont présentées dans le Tableau 33.

**Tableau 33 : autres données recueillies**

Autres données	
Hypertension artérielle	Diagnostique
ATCD d'Infarctus du myocarde	Diagnostique
Insuffisance cardiaque	Diagnostique
Cardiopathie ischémique	Diagnostique
ATCD d'AVC	Diagnostique
Pathologie respiratoire	Diagnostique
Diabète	Diagnostique
ATCD : Antécédent	
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	

### **Détection des hémorragies**

Nous décrivons également les hémorragies survenues en cours de séjour. Elles ont été détectées de plusieurs manières : d'une part au moyen des codes CIM10 dans les données diagnostiques (Tableau 34), d'autre part par détection d'éléments pouvant faire soupçonner la présence de symptômes hémorragiques : transfusion sanguine, administration de vitamine K, administration d'anti-fibrinolytiques et chute continue d'hémoglobine de plus de 2g/l pendant l'administration d'AVK. Les concentrés du complexe prothrombinique sont gérés de manière non informatisée et ne font pas partie des données disponibles dans la table des médicaments, ils n'ont donc pas été pris en compte.

**Tableau 34 : Données recueillies permettant de détecter les hémorragies**

Variable	Type de données	Détails
Saignement encodé dans les données		
Saignement digestif	Diagnostique	
Saignement cérébral	Diagnostique	
Saignement génital	Diagnostique	
Saignement oculaire	Diagnostique	
Administration de vitamine K	Médicamenteuse	
Transfusion sanguine	Médicamenteuse	
Administration d'antifibrinolytiques	Médicamenteuse	
Chute de l'hémoglobine	Biologique	<p><b>Cas:</b> chute continue d'hémoglobinémie <math>\geq 2</math> g/dl ayant débuté au moment de l'élévation de l'INR au-delà du seuil de 5 (entre la dernière valeur normale avant le pic et la première valeur normale après le pic.)</p> <p><b>Témoins:</b> chute continue de l'hémoglobinémie <math>\geq 2</math> g/dl débutant pendant l'administration d'AVK.</p>

Une revue des séjours détectés par au moins l'un de ces moyens a été réalisée pour valider ou non la présence de signes hémorragiques (cf paragraphe II.C.4.c). La détection de la chute de

l'hémoglobine a été réalisée de manière différente selon que les séjours étaient classés parmi les cas ou parmi les témoins :

- Pour les cas, les séjours détectés sont ceux pour lesquels la diminution du taux d'hémoglobine est potentiellement liée à l'élévation de l'INR au-delà du seuil de 5. Nous nous basons donc sur le jour où l'INR dépasse ce seuil. Nous avons détecté les cas dans lesquels une diminution continue du taux d'hémoglobine  $\geq 2$  g/dl a débuté après le jour la dernière valeur normale de l'INR avant le dépassement du seuil, et avant la normalisation de l'INR (Figure 17).

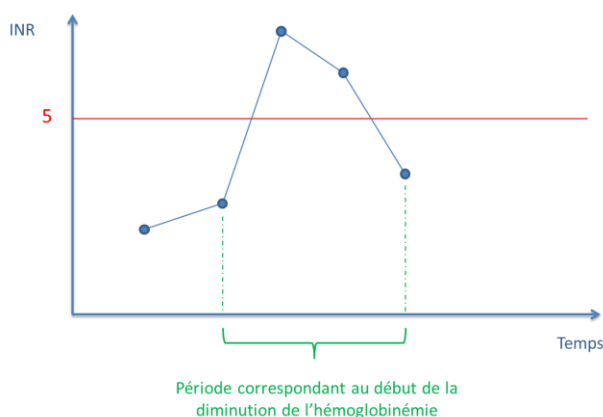


Figure 17 : Détection de la chute de l'hémoglobinémie pour les cas.

- Pour les témoins, qui ne présentent pas d'élévation de l'INR au-delà de 5 pendant leur hospitalisation, les séjours détectés sont ceux pour lesquels une chute continue de l'hémoglobinémie supérieure ou égale à 2 g/dl a débuté pendant la prescription d'un AVK.

#### 4. Informations supplémentaires acquises par relecture manuelle des cas

Certaines informations ne peuvent pas être obtenues uniquement par la détection automatisée. Une revue manuelle des cas a donc été réalisée pour les recueillir à partir du courrier de sortie des patients. Plusieurs questions ont demandé une revue manuelle des cas :

- **L'AVK a-t-il été instauré au cours du séjour ?** L'initiation d'un traitement par AVK est un moment critique qui demande une période d'adaptation des doses jusqu'à atteindre un degré d'anticoagulation stable et dans la fourchette thérapeutique (caractérisée par un INR dans l'intervalle cible correspondant à l'indication, sur au moins de mesures d'affilée). Au cours de cette période d'adaptation posologique le risque de surdosage est élevé puisqu'on ne connaît pas le degré de réponse au



traitement que le patient va présenter et les concentrations sanguines en AVK ne sont pas équilibrées.

- **L'amiodarone a-t-elle été instaurée au cours du séjour ?** L'amiodarone exerce un effet inhibiteur enzymatique sur la métabolisation hépatique des AVK. Un patient sous AVK en association avec l'amiodarone depuis une longue période est équilibré en fonction de cette interaction pharmacocinétique. Le risque de déséquilibre d'un traitement AVK par de l'amiodarone survient principalement lors de l'instauration d'un traitement par amiodarone.
- **L'hémorragie potentielle détectée est-elle associée à des signes hémorragiques mentionnés dans le courrier de sortie ?** Une hémorragie majeure est souvent codée dans le séjour au moyen de la classification CIM10, mais il est parfois possible de retrouver des hémorragies non codées au cours du séjour par d'autres moyens qui complètent ce recueil. La revue des cas de réduction de l'hémoglobine  $\geq 2$ g/dl, de transfusion sanguine, de prescription de vitamine K, et de fibrinolytiques au cours du séjour a permis de recenser les signes hémorragiques non renseignés dans les données diagnostiques.

a) *L'AVK a-t-il été instauré au cours du séjour ?*

En fonction du jour de première administration de l'AVK il est possible de supposer intuitivement si le traitement avait été instauré au cours du séjour ou pas. Par exemple lorsque la première administration d'AVK a lieu à J0 dans une indication de maladie chronique telle que la fibrillation atriale, si elle n'est pas le motif d'hospitalisation, on peut penser qu'il s'agit d'une prescription de longue date et que le patient était déjà sous AVK à son entrée à l'hôpital. Si en revanche si la première administration d'AVK du séjour a lieu le 8<sup>ème</sup> jour, on peut supposer qu'il a été instauré en cours d'hospitalisation.

Nous avons défini des règles permettant de supposer si le traitement a été instauré ou pas au cours de l'hospitalisation. Une revue des cas a ensuite été réalisée pour vérifier ces suppositions *a priori*. Lorsque l'information n'était pas disponible ou que le courrier de sortie était manquant nous avons conservé la supposition faite *a priori*.

Ces suppositions *a priori* étaient les suivantes : pour les indications aiguës (embolie pulmonaire, et thrombose veineuse profonde) on considère *a priori* que les AVK ont été instaurés au cours du séjour quelle que soit la date de première administration de l'AVK. Pour les indications chroniques (fibrillation atriale, prothèse valvulaire), si elles constituent le diagnostic principal de l'hospitalisation, les mêmes règles que pour les indications aiguës sont

appliquées. Si elles ne sont pas le diagnostic principal d'hospitalisation, on considère qu'il s'agit d'une instauration de traitement lorsque la première administration de l'AVK a lieu au-delà du deuxième jour de l'hospitalisation, sauf si le patient a séjourné en chirurgie.

b) *L'amiodarone a-t-elle été instaurée au cours du séjour ?*

La revue des cas a permis de vérifier si les traitements par amiodarone détectés étaient des contextes d'instauration d'amiodarone ou s'il s'agissait de traitements au long cours. L'effet inhibiteur enzymatique de l'amiodarone ne se manifeste pas immédiatement. D'après les données de la littérature il peut être significatif au bout d'environ 3 jours lors de l'instauration du traitement (cf paragraphe I.D.6). Ainsi, pour les patients qui présentaient une élévation de l'INR au-delà de 5 (les cas) et chez lesquels un traitement par amiodarone avait été instauré, nous avons conservé dans la variable « instauration d'amiodarone » les séjours pour lesquels ce traitement avait débuté au moins 3 jours avant l'élévation de l'INR. Un patient témoin chez lequel l'amiodarone est instaurée en cours de traitement mais qui sort de l'hôpital avant ce délai minimal de 3 jours ne peut pas être comparé aux cas. Chez les témoins, en cas d'instauration d'un traitement par amiodarone nous avons conservé les cas qui avaient été exposés à ce médicament pendant au moins 5 jours avant leur sortie.

Lorsque l'information ne pouvait pas être obtenue, nous avons considéré que l'amiodarone avait été instaurée au cours du séjour hospitalier lorsque la première administration avait lieu au-delà du deuxième jour d'hospitalisation.

c) *Les hémorragies et diminutions de l'hémoglobine détectées correspondent-elles à des événements hémorragiques potentiellement liés à l'administration d'AVK ?*

Lors de la détection d'une chute d'hémoglobine supérieure ou égale à 2g/dl pouvant être liée aux AVK (cf paragraphe II.C.3), de l'administration de vitamine K, de l'administration de culots globulaires ou de l'administration d'antifibrinolytiques la revue de cas a permis d'explorer ou de confirmer la présence d'un saignement et d'en définir la localisation. Lorsqu'une hémorragie avait été codée au moyen de la classification CIM10 nous avons vérifié qu'il s'agissait d'un événement potentiellement lié à l'élévation de l'INR (mentionné dans le courrier) pour les cas ou survenu au cours du traitement par AVK pour les témoins. Les séjours pour lesquels le courrier n'était pas disponible ou pour lesquels il n'était pas possible de savoir si l'hémorragie était survenue au cours de l'administration d'AVK n'ont pas été conservés dans la variable « saignement ».

## 5. Etude statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R <sup>[193]</sup>.

Nous réalisons une étude de cohorte historique, avec pour variable à expliquer une élévation de l'INR supérieure ou égale à 5. Cette étude a pour but ultime d'élaborer des règles qui permettront aux médecins d'identifier les facteurs pouvant interagir avec le traitement AVK et majorer l'INR donc le risque hémorragique. Nous incluons donc dans l'analyse multivariée les variables correspondant à des facteurs pouvant interagir directement avec les AVK, comme par exemple les médicaments responsables d'interaction pharmacocinétique avec ces médicaments et les situations cliniques potentiellement responsables de majoration de l'INR. Nous n'incluons pas dans cette analyse les variables qui ne sont pas classiquement associées à une élévation de l'INR et qui servent à la description de la population. Nous mettons un seuil à 20 pour la modalité la plus rare des variables binaires ou qualitatives étudiées dans les modèles multivariés. Nous faisons ce choix par souci de robustesse. La liste des variables incluses dans l'analyse multivariée est reportée en annexe.

### a) *Analyses préliminaires*

Chaque variable étudiée a fait l'objet d'une analyse univariée pour déterminer leurs paramètres de dispersion et de position. L'analyse descriptive de la population a été réalisée par la comparaison des cas et des témoins par le test t de Student pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, le test du Chi2 et le test exact de Fisher (lorsque les conditions de validité du test du Chi2 n'étaient pas remplies) ont été utilisés.

Nous avons ensuite exploré les corrélations entre les variables explicatives que nous incluons dans les analyses multivariées. Pour cela nous avons réalisé une de représentation graphique de la matrice de corrélation. Elle permet de visualiser graphiquement les corrélations entre toutes les variables explicatives étudiées, comparées deux à deux. Dans cette matrice les variables testées sont représentées en noms de lignes et en noms de colonnes. A l'intersection de deux variables, la corrélation entre elles est représentée par une bulle de dont la couleur et la taille représentent la nature et l'intensité de la corrélation. Cette matrice, purement descriptive permettra de faciliter l'interprétation des analyses multivariées, les variables fortement corrélées entre elles pouvant se masquer mutuellement lors de ces analyses.

### b) *Arbre de classification*

Un arbre de classification a ensuite été réalisé à l'aide de la méthode CART, « classification and regression trees », mise au point par Breiman en 1984 <sup>[195]</sup>. Cette méthode de classification supervisée permet de classer les individus en groupes les plus homogènes possibles. L'arbre est tout d'abord constitué d'une racine, représentée par un trait vertical en haut de l'arbre et qui contient la totalité de l'échantillon. De manière itérative, la méthode recherche ensuite des conditions qui permettent d'obtenir d'une part un sous-groupe d'individus avec un risque maximal, et d'autre part un sous-groupe restant d'individus avec un risque minimal. Cette bifurcation de l'arbre est appelée un nœud. Chacune des deux sous-branches ainsi obtenues peut à son tour faire l'objet d'une bifurcation supplémentaire autrement dit d'un autre nœud, et ce tant que le critère d'arrêt de l'arbre n'est pas atteint. De manière schématique, l'arbre s'arrête lorsque les branches obtenues sont pures c'est-à-dire qu'elles comportent 0 ou 100% d'événements, ou, le plus souvent, lorsqu'un critère de significativité du nœud n'est plus atteint. En l'occurrence, dans la méthode CART, l'arbre pousse au maximum jusqu'à obtenir des branches pures lorsque cela est possible. Dans un second temps l'arbre est élagué, c'est-à-dire raccourci, de manière à le limiter aux nœuds qui valident le critère statistique. On parle alors de « post-pruning », ce « post-pruning » étant réalisé sur la base d'une quantité apparentée à la quantité petit p. Cet arbre de décision permet ainsi d'explorer des probabilités conditionnelles de réalisation de l'évènement «  $INR \geq 5$  ».

Pour construire cet arbre, nous aurions pu envisager une phase d'apprentissage à partir d'un échantillon d'apprentissage tiré au sort puis une phase de validation sur un échantillon de test. Nous avons opté pour un apprentissage sur l'ensemble de l'échantillon pour garder la plus grande puissance statistique possible. Pour être certain de la robustesse de l'arbre obtenu, nous avons fixé un effectif minimal par feuille à 20 individus ("minbucket"). Cette condition sur l'effectif minimal par feuille permet également d'exclure les variables qualitatives (incluant les variables binaires) ayant des effectifs trop faibles pour certaines modalités. Le calcul de l'erreur de l'arbre, réalisé pour déterminer la taille optimale de l'arbre, a lui été réalisé par 10 échantillonnages successifs avec remise.

### c) *Régression logistique pas à pas ou « stepwise »*

Une analyse multivariée a été ensuite réalisée pour expliquer l'évènement «  $INR \geq 5$  » par une régression logistique pas à pas ou « stepwise ». La régression logistique, tout comme les arbres de classification, permet d'identifier les principaux facteurs de risque observés dans l'échantillon. Néanmoins, à la différence de la méthode précédente, au lieu de s'appuyer sur

des probabilités conditionnelles, la régression logistique identifie des facteurs de risques partant du principe que ces risques s'additionnent les uns aux autres. Cette attitude peut ne pas correspondre tout à fait à la réalité des choses notamment en médecine, néanmoins, elle permet de calculer pour chaque variable significative un Odds ratio, qui exprime la force de l'association entre le facteur de risque et l'effet surveillé. Cet Odds ratio, qui est une estimation ponctuelle sur un échantillon, présente également l'avantage d'être accompagné d'un intervalle de confiance à 95% ainsi que d'un test de significativité, matérialisé par le « petit p » dans les résultats.

Comme toutes les régressions multiples, la régression logistique obtient généralement un meilleur pouvoir explicatif lorsque le nombre de paramètres pris en compte par le modèle est très élevé. Néanmoins, lorsque que ce nombre de variables devient trop important on assiste à une situation de surajustement. Les variables significatives observées dépendent plus du hasard et sont rarement reproductibles sur un autre échantillon. Pour cette raison, il est souhaitable de limiter le nombre de variables retenues par le modèle final, afin d'éviter ce surajustement. Néanmoins un compromis doit être recherché entre l'obtention d'un pouvoir explicatif le plus élevé possible, et l'utilisation d'un nombre le plus réduit possible de variables. Une méthode permettant cela est la méthode pas à pas, ou « stepwise ». Elle consiste en l'exécution pas à pas de régressions logistiques en testant l'ajout et la suppression de variables explicatives. Le modèle retenu est le modèle qui minimise un critère de parcimonie, dans ce cas il s'agit du critère d'AKAIKE (AIC, Akaike Information Criterion).

#### **D. Méthodologie de l'axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions**

L'objectif de ce troisième axe de travail est de montrer comment les règles PSIP associées aux ADE-Scorecards® permettent d'explorer des problématiques de qualité des prescriptions, notamment par la détection et la description des prescriptions inappropriées.

Les ADE-Scorecards® ont initialement été développés pour présenter des événements indésirables médicamenteux dans leur contexte de survenue. Néanmoins ils sont potentiellement adaptés à l'étude de problématiques ciblées sur les prescriptions en elles-mêmes, indépendamment de la survenue d'un EIM. En effet ils s'appuient sur des requêtes que l'on peut formuler à la demande et offrent une possibilité de revue des cas détectés aisée (cf II.A.3.b)).

L'une des évolutions techniques récentes des outils développés au cours du projet PSIP est la possibilité de tester instantanément des règles nouvellement créées. En moins d'une minute le programme peut tester une règle sur l'ensemble de la base de données du Centre Hospitalier de Denain, soit près de 100 000 séjours et charger les résultats dans l'interface ADE-Scorecards®, rendant ainsi possible la visualisation simple des résultats, des caractéristiques générales des patients (âge, sexe, principales pathologies, taux de décès, etc., comme décrit dans le paragraphe I.I.3), avec la possibilité d'observer les chiffres par service et par année et de revoir les cas détectés. Ainsi des réunions avec les utilisateurs des ADE-Scorecards® ont été organisées, au cours desquelles nous avons pu choisir les problématiques qu'ils souhaitent explorer, créer des règles en conséquence et les tester.

Les problématiques abordées dans ce troisième axe de travail ont été définies au cours de ces réunions. Dans cette approche nous ne nous concentrons plus sur la présence d'un EIM, nous nous affranchissons donc de la problématique de l'imputabilité de l'EIM aux causes potentielles détectées. Notre objectif ici est d'étudier l'adéquation des prescriptions médicamenteuses avec les recommandations, sur des problématiques ciblées.

a) *Les recommandations d'utilisation des AVK et AOD dans la fibrillation atriale chez la personne âgée sont-elles suivies?*

L'objectif de cette partie du travail est l'évaluation du suivi des recommandations de prescription dans la prévention thromboembolique en cas de la fibrillation atriale chez les personnes âgées, à l'aide de requêtes implémentées dans les ADE-Scorecards®.

(1) Population

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle rétrospective, monocentrique. L'étude a été menée sur les données extraites et anonymisées de Janvier à Décembre 2013 du Centre Hospitalier de Denain. Elles comportent 18 489 séjours d'hospitalisation. Comme les autres études présentées dans ce mémoire, ces travaux ont été menés avec l'accord de la Commission Médicale d'Etablissement (CME) de l'hôpital et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL française).

(2) Construction de requêtes adaptées à cette problématique

Selon les recommandations (cf paragraphe I.F.3), les patients souffrant de fibrillation atriale (FA) doivent recevoir un traitement anticoagulant par AVK ou AOD sauf en cas de fibrillation atriale paroxystique isolée et en l'absence de facteurs de risque thromboemboliques. Les sujets âgés ont un risque embolique élevé, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est supérieur à 2 et un traitement anticoagulant (AVK ou AOD) doit être envisagé.

Les antiagrégants plaquettaires ne doivent être mis en place qu'en cas de refus des anticoagulants par le patient.

Dans ce cas la démarche thérapeutique dépend du score HAS-BLED du patient :

- Risque hémorragique faible : association d'aspirine à 75-100 mg et de clopidogrel à 75 mg par jour
- Risque hémorragique élevé : aspirine à la dose de 75 à 325 mg par jour (moins efficace)

Pour étudier le suivi des recommandations dans la FA, nous avons construit les requêtes suivantes :

Âge ≥ 75 ans & Fibrillation atriale & AVK & absence de pathologie valvulaire

Âge ≥ 75 ans & Fibrillation atriale & AOD & absence de pathologie valvulaire

Âge ≥ 75 ans & Fibrillation atriale & AAP & absence de pathologie valvulaire

Âge ≥ 75 ans & Fibrillation atriale & absence de pathologie valvulaire

Les requêtes réalisées au moyen des outils développés au cours du projet PSIP permettent d'appliquer automatiquement les critères d'exclusion suivants : durée du séjour inférieure à 2 jours et absence de données médicamenteuses ou biologiques.

### (3) Calcul du score HAS-BLED

Lorsqu'un traitement par antiagrégants plaquettaires était mis en place, nous avons évalué la conformité du traitement au score HAS-BLED (cf paragraphe I.F.3). Ce score a été présenté en introduction. Nous le présentons néanmoins de nouveau ici (Tableau 35).

**Tableau 35 : Score HAS-BLED**

Item	Score
Hypertension artérielle non contrôlée (Pression Artérielle Systolique > 160 mmHg)	1
Insuffisance rénale (créatininémie > 200 µmol/L, dialyse, greffe rénale)	1
Insuffisance hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1
Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
INR labile (< 60% dans la zone thérapeutique)	1
Age>65ans	1
Alcool	1
AINS* ou antiagrégants plaquettaires	1

\*AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Les données diagnostiques et les données biologiques nécessaires au calcul de ce score ont été recueillies dans la base de données. Les valeurs biologiques de la créatinine, de la bilirubine et des transaminases retenues pour chaque séjour correspondent à la première mesure réalisée au cours du séjour.

Dans cette étude, le score HAS-BLED a été calculé afin de déterminer si l'aspirine doit être prescrite en monothérapie ou en bithérapie. Par conséquent, nous devons connaître le score avant la prescription de cet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. La présence ou non d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire n'a donc pas été prise en compte pour le calcul du score HAS-BLED. De même, la labilité de l'INR n'a pas été évaluée puisque le score HAS-BLED a été calculé pour étudier l'adéquation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez les patients qui ne reçoivent pas d'antivitamines K. La consommation alcoolique a été déterminée au moyen des codes CIM10 correspondant à un éthyisme chronique.



#### (4) Taux de conformité aux recommandations

Il n'est pas possible de connaître rétrospectivement les raisons pour lesquelles un antiagrégant plaquettaire a été prescrit à la place d'un médicament anticoagulant. Selon les recommandations ceci ne devrait se produire que lorsque le patient refuse le traitement anticoagulant ou en cas de contre-indication de l'anticoagulant. Pour le calcul du taux de conformité aux recommandations, nous avons considéré que lorsqu'un anticoagulant n'a pas été prescrit, la raison en était un refus du patient. Cette hypothèse pourrait conduire à surestimer le taux de conformité. Il est difficile de discuter la prescription concomitante d'antiagrégants plaquettaires et d'anticoagulants, qui relève de l'expertise cardiologique. Nous ne considérons donc pas ces co-prescriptions comme inappropriées dans cette étude.

Le taux de conformité aux recommandations a été calculé selon les paramètres présentés dans le Tableau 36 :

**Tableau 36 : taux de conformité aux recommandations**

Score HAS-BLED	Cas non conformes aux recommandations	Cas conformes aux recommandations
HAS-BLED < 3 (n <sub>1</sub> )	Aspirine seule ou Clopidogrel seul ou pas de traitement antithrombotique	Anticoagulants ou Aspirine + Clopidogrel* ou anticoagulants + antiagrégants plaquettaires (n <sub>3</sub> )
HAS-BLED ≥ 3 (n <sub>4</sub> )	Aspirine + Clopidogrel ou pas de traitement antithrombotique	Anticoagulants ou Aspirine seule* ou anticoagulants + antiagrégants plaquettaires (n <sub>6</sub> )

\* en supposant que le patient a refusé les anticoagulants, ce que nous ne pouvons pas vérifier.

La formule utilisée pour le calcul du taux de conformité aux recommandations est présentée dans l'Équation 8 :

**Équation 8 : calcul du taux de conformité aux recommandations**

$$\text{Taux de conformité aux recommandations} = (n_3 + n_6) / (n_1 + n_4)$$

L'intervalle de confiance à 95% du taux de conformité a été calculé en utilisant une loi binomiale.

b) *Les conditions de prescription des AOD suivent-elles les recommandations ?*

Le système de détection de cas par des règles développé au cours du projet PSIP est ici employé comme un outil de requête afin de détecter les prescriptions d'AOD. Nous avons identifié et analysé les conditions de prescription des AOD chez des patients hospitalisés au Centre Hospitalier de Denain sur une période de 18mois, correspondant à la période s'étendant de juillet 2012 à décembre 2013. C'est en effet à partir de juillet 2012 que le PRADAXA® et le XARELTO®, les deux AOD prescrits au CH de Denain, avaient tous les deux l'AMM dans la fibrillation atriale et que les prescriptions se sont envolées.

(1) *Détection des prescriptions d'AOD*

Nous avons créé une requête simple {Administration d'AOD} au moyen des outils de requête développés dans le projet PSIP, ce qui nous a permis d'appliquer automatiquement les critères d'exclusion techniques souhaités : les séjours pour lesquels l'une de ces catégories de données manque ne sont pas explorés de manière à garantir une qualité suffisante de données, et les séjours dont la durée est inférieure ou égale à 2 jours sont exclus.

Les résultats de cette requête ont été chargés dans les ADE-Scorecards®, qui nous permettent de visualiser 160 séjours sur la période d'étude : 34 séjours entre juillet et décembre 2012 et 126 séjours en 2013.

(2) *Revue manuelle des cas*

Au moyen de l'interface de revue des ADE-Scorecards, ces 160 séjours détectés par la requête {administration d'AOD} ont été revus manuellement par deux pharmaciennes pour mieux répondre aux questions suivantes :

- Quelle est l'indication du traitement par AOD ? En effet les posologies des AOD recommandées par la HAS diffèrent selon l'indication du traitement (cf annexe). Cette indication n'est pas systématiquement disponible dans les données informatisées et une relecture des courriers est indispensable pour la déterminer.
- La prescription d'AOD au cours du séjour est-elle une primo-prescription ? Lorsque les AOD sont prescrits dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et en traitement préventif de la récurrence thromboembolique suite à une TVP aiguë, les posologies recommandées en début de traitement sont plus élevées qu'en période d'entretien. Seule la revue de cas permet de savoir si un traitement a été instauré au cours du séjour ou était en place depuis longtemps.

- La mise en place d'un AOD se fait-elle dans le cadre d'une substitution d'un AVK par un AOD ? Si oui quel en est le motif ? En effet les recommandations sur la possibilité de passage d'un AVK à un AOD sont strictes, il ne convient pas de substituer un traitement pas AVK bien équilibré par un AOD. Un tel changement de thérapeutique ne peut se faire qu'en cas de difficultés à équilibrer d'INR malgré une bonne observance, en cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication aux AVK, ou si le patient accepte mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR<sup>[120]</sup>.

Les cas correspondants aux critères suivants ont été exclus à l'issue de cette revue :

- l'une des informations essentielles à l'étude n'est pas disponible dans les données (indication du traitement, posologie, instauration du traitement).
- la période sur laquelle est administré le médicament ne permet pas de connaître la posologie : moins de 24h.

### (3) Agrégation automatisée de données

Pour décrire les patients inclus dans l'étude, un programme d'agrégation de données a été réalisé de même que dans l'axe II de ces travaux. Il rassemble dans un tableau unique des données issues des différentes tables (table des séjours, table des médicaments, table des résultats biologiques et table des diagnostics), selon la Figure 18.

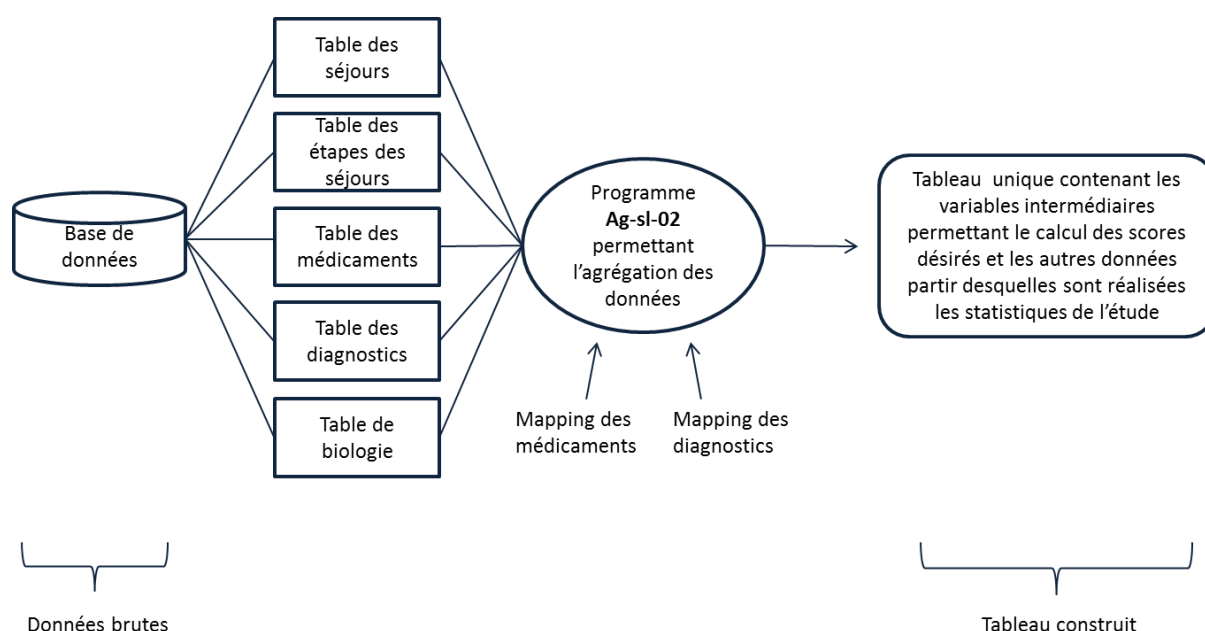


Figure 18 Agrégation des données pour l'étude des prescriptions d'AOD, par le programme Ag-sl-02.

Cette agrégation de données a été réalisée au moyen d'un programme écrit en langage JAVA, appelé Ag-sl-02. Il rend en sortie un tableau dont la structure générale est représentée dans le Tableau 37. Le détail des données agrégées sera présenté plus bas.

**Tableau 37 : Structure du tableau de sortie du programme Ag-sl-02**

	données générales				Informations sur le traitement ADO			médicaments			Données cliniques		
identifiant de séjour	âge	genre	décès	...	ADO prescrit et dosage	Nombre d'administrations par jour	...	antiagrégants plaquettaires	antihypertenseurs	...	Créatininémie (mg/ml)	AVC	...
Séjour 1	78	1	0	...	Xarelto 20 mg	1	...	1	0	...	15	0	...
séjour 2	90	1	0	...	Pradaxa 110mg	2	...	0	0	...	13	0	...
Séjour 3	57	0	0	...	Pradaxa 150 mg	1	...	0	1	...	7,5	0	...

Le programme Ag-sl-02 rassemble d'abord des données relatives au patient et au séjour. Elles sont présentées dans le Tableau 38. Nous souhaitons réaliser une description des conditions de prescription des AOD. Les posologies recommandées pour chaque AOD dépendent de l'indication du traitement, et peuvent être différentes entre l'initiation du traitement et la phase d'entretien. Ainsi nous avons recueilli automatiquement les données, présentées dans le Tableau 38.

**Tableau 38 : Informations sur l'AOD**

Variable	Type de données
AOD prescrit	Médicamenteuse
Posologie	Médicamenteuse
Jour d'initiation	Médicamenteuse
Jour d'arrêt	Médicamenteuse

Le tableau de sortie du programme Ag-sl-02 comporte de nombreux médicaments. Ils sont présentés dans le Tableau 39. Ces médicaments ont été choisis selon plusieurs objectifs :

- D'une part nous avons recueilli les médicaments dont l'association avec les AOD justifient des adaptations de posologies, afin de pouvoir vérifier l'adéquation des pratiques aux recommandations. Ces molécules sont l'amiodarone, le vérapamil et la quinidine, avec lesquels des adaptations de posologies du dabigatran sont demandées dans certaines situations (cf annexe).
- Nous recueillons également des données médicamenteuses permettant de préciser le contexte physiopathologique. L'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons a été

explorée, de manière à identifier les patients souffrant potentiellement de gastrite, d'œsophagite ou de reflux gastro-œsophagien, pour lesquels des réductions de posologies de dabigatran sont prévues.

- Par ailleurs, certaines classes médicamenteuses spécifiques d'une pathologie ou d'un type de pathologie peuvent également permettre de décrire les profils pathologiques des patients. Par exemple l'administration d'antidiabétiques oraux implique l'existence d'un diabète de type 2. Nous avons donc recueilli plusieurs classes de médicaments dans le but d'améliorer la détection des données cliniques réalisée au travers des diagnostics.
- Enfin nous avons recueilli des données permettant de décrire les situations dans lesquelles le risque hémorragique est augmenté, par interaction avec les AOD.

Ces médicaments sont présentés dans le Tableau 39 :

**Tableau 39 : données médicamenteuses recueillies**

<b>variable</b>	<b>Motif du recueil</b>
amiodarone	Interaction médicamenteuse
dronédarone	Interaction médicamenteuse
vérapamil	Interaction médicamenteuse
quinidine	Interaction médicamenteuse
corticostéroïdes	Interaction médicamenteuse
antiagrégants plaquettaires	Interaction médicamenteuse
anti-inflammatoires non stéroïdiens	Interaction médicamenteuse
anti-infectieux azolés	Interaction médicamenteuse
inhibiteurs de protéase du VIH	Interaction médicamenteuse
anticonvulsivants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4**	Interaction médicamenteuse
antihypertenseurs et/ou médicaments de l'insuffisance cardiaque*	Contexte clinique
anti-arythmiques	Contexte clinique
hypolipémiants	Contexte clinique
hétérosides cardiotoniques	Contexte clinique
antidiabétiques oraux	Contexte clinique
insuline	Contexte clinique
antibiotiques	Contexte clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons	Contexte clinique
nombre de traitements concomitants lors de la première administration d'AOD du séjour	Contexte clinique

\* IEC,  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs calciques, aliskiren, anti-hypertenseurs centraux,

\*\* carbamazépine, fosphenytoïne, phenobarbital, phénytoïne, primidone

Les données diagnostiques recueillies sont présentées dans le Tableau 40. Elles permettent de décrire les patients, de déterminer les contextes à risque d'évènement indésirable lié aux AOD et de calculer les scores HAS-BLED et CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Ces scores serviront à décrire le risque hémorragique et le risque thrombotique chez les patients atteints de fibrillation atriale.

**Tableau 40 : données diagnostiques recueillies**

Variable	Détails
hypertension artérielle	utilisée pour le calcul des scores HAS-BLED et CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
éthylisme chronique	utilisée pour le calcul du score HAS-BLED
antécédent de saignement majeur	utilisée pour le calcul du score HAS-BLED
lésions susceptibles de saigner	utilisée pour le calcul du score HAS-BLED
accident vasculaire cérébral	utilisée pour le calcul du score HAS-BLED
dépendance envers une dialyse rénale ou greffe rénale	utilisée pour le calcul du score HAS-BLED
diabète	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
maladie vasculaire périphérique	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
infarctus du myocarde	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
accident vasculaire cérébral ischémique ou AIT	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
atteinte vasculaire	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	utilisée pour le calcul du score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
dyslipidémie	
cancer	
insuffisance cardiaque	
cardiopathie ischémique	
prothèse valvulaire	
insuffisance rénale chronique	
insuffisance hépatique	

IC : Insuffisance Cardiaque

Enfin des données biologiques ont été recueillies, elles sont présentées dans le Tableau 41.

**Tableau 41 : données biologiques recueillies**

Variable	Détails
Créatininémie*	utilisée dans le calcul du score HAS-BLED
Bilirubinémie*	utilisée dans le calcul du score HAS-BLED
Transaminases hépatiques *	utilisée dans le calcul du score HAS-BLED

\* mesure la plus proche du premier jour d'administration de l'ADO

Le débit de filtration glomérulaire a été calculé dans l'objectif de vérifier l'adéquation des posologies d'AOD. Il est calculé à partir de la mesure de créatininémie la plus proche du premier jour d'administration d'un AOD, par la formule MDRD.

#### (4) Comparaison aux recommandations d'usage des AOD :

Le respect des indications des AOD a été vérifié ainsi que le respect de leurs contre-indications. Enfin les posologies utilisées ont été comparées à celles qui sont recommandées selon l'ANSM. Dans les cas de passage d'un AVK à un AOD le motif a été consulté.

Depuis janvier 2015 les AOD ne peuvent plus être prescrits en première intention en prévention des événements thromboemboliques et les AVK demeurent le traitement de référence, néanmoins sur la période d'étude ils pouvaient être prescrits en première intention dans cette indication, nous en tenons compte dans cette étude.

Les statistiques comparant les âges des différents groupes de patients recevant des posologies inadaptées d'AOD aux patients recevant des posologies normales ont été réalisées au moyen du test de Mann-Whitney-Wilcoxon, avec le logiciel R.

Les posologies recommandées d'après leurs monographies et Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé pour le rivaroxaban et le dabigatran, les deux AOD employés au CH de Denain, sont présentées dans le Tableau 42 :

**Tableau 42 : posologies recommandées, d'après ANSM<sup>[67]</sup>**

Indication	dabigatran			rivaroxaban		
	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention des événements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	<i>Situations à risque hémorragique:</i> 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	1 comprimé par jour	-	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	<i>Risque hémorragique:</i> 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	<i>Risque hémorragique:</i> 1 comprimé par jour	-	1 comprimé par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récives sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	-	1 comprimé par jour à partir de J22
				<i>Risque hémorragique:</i> 1 comprimé par jour au-delà de J22*		

\* selon le risque hémorragique et le risque thrombotique

Les situations définies comme à risque hémorragique nécessitant une adaptation de posologie des AOD sont présentées dans le Tableau 43 :

**Tableau 43 : adaptations posologiques recommandées pour les AOD<sup>[67]</sup>**

Prévention TEV <sup>1</sup> post-chirurgie	Prévention de l'AVC <sup>2</sup> et de l'ES <sup>3</sup> en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention de l'AVC<sup>2</sup> et de l'ES<sup>3</sup> en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire</li> <li>• Traitement TVP<sup>4</sup> et EP<sup>5</sup> / Prévention des récurrences sous forme de TVP<sup>4</sup> et d'EP<sup>5</sup> à partir de J22</li> </ul>
<b>dabigatran 75 mg</b> <b>2 gélules en 1 prise par jour</b>	<b>dabigatran 110 mg</b> <b>1 gélule 2 fois par jour</b>	<b>rivaroxaban 15 mg</b> <b>1 comprimé par jour</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>• Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine</li> <li>• Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge ≥ 80 ans</li> <li>• Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> <p>En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge 75-79 ans</li> <li>• Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr: 15-50 mL/min)</li> </ul>
<b>dabigatran 75 mg</b> <b>1 gélule par jour</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>• Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil</li> </ul>		

<sup>1</sup> TEV : évènements Thrombo-Emboliques Veineux

<sup>2</sup> AVC : Accident Vasculaire Cérébral

<sup>3</sup> ES : Embolie Systémique

<sup>4</sup> TVP : Thrombose Veineuse Profonde

<sup>5</sup> EP : Embolie Pulmonaire



### III. Résultats

#### A. Résultats de l'axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards®

Pour rappel, l'objectif de cet axe de travail est d'évaluer qualité de la détection contextualisée d'EIM liés aux AVK par les règles PSIP. Pour cela nous déterminons la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des règles de détection des élévations excessives de l'INR.

En 2010, 582 dossiers ont mentionné l'administration d'un AVK pendant l'hospitalisation dans les données de la pharmacie. Parmi ces dossiers, 16 ont été exclus parce que la durée du séjour était inférieure à 2 jours et 9 dossiers ont été exclus en raison de l'absence de l'un des différents autres types d'informations utilisées dans l'étude (diagnostic, données administratives ou des résultats de laboratoire). Parmi les 557 dossiers restants, 59 d'entre eux présentaient au moins une mesure de l'INR supérieure ou égale à 5 après deux jours d'hospitalisation. Ils correspondent à l'événement: {AVK et  $\text{INR} \geq 5$ }.

Parmi ces 59 patients, les ADE-Scorecards® ont détecté 49 cas d'élévation de l'INR au-delà de 5 associés à la présence d'un facteur de risque. Ils correspondent à l'événement : {AVK et facteur de risque et  $\text{INR} \geq 5$ }. Le Tableau 44 présente l'AVK administré à ces patients et les doses moyennes reçues au cours des quatre jours avant l'augmentation de l'INR au-delà de 5.

**Tableau 44 : doses moyennes journalières d'AVK parmi les séjours avec  $\text{INR} \geq 5$**

AVK	Nombre de séjours	Dose moyenne journalière (mg)
Fluindione	51 (86.4%)	17,2
Warfarine	1 (1.7%)	4,7
Acénocoumarol	7 (11,9%)	2,4

#### Revue des cas détectés

L'évènement { $\text{INR} \geq 5$ } était présent dans tous ces 49 cas. Parmi ces cas, au moins un des facteurs de risque identifiés par les règles a été validé par les experts comme responsable de l'évènement dans 11 cas. Parmi ces 11 cas dans lesquels un facteur de risque associé à l'AVK a contribué, huit ont été attribués à un syndrome infectieux ou un antibiotique (le syndrome

infectieux étant détecté par les antibiotiques, ces facteurs de risque sont évalués conjointement). Dans trois cas, l'initiation d'un traitement par amiodarone était impliquée.

Les facteurs de risques détectés n'ont pas été considérés comme « probablement » ou « certainement » responsables du surdosage en AVK (dans 38 cas) pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- Initiation du traitement AVK. L'initiation du traitement AVK nécessite une période d'adaptation de la dose. Il est donc normal d'observer les fluctuations de l'INR en début de traitement, qui ne peut être attribuée à un facteur de risque avec un bon niveau de certitude. (n=21)
- Le médicament identifié comme facteur de risque a été prescrit depuis une longue période avant l'hospitalisation et la dose n'a pas été modifiée récemment. Dans de tels cas, les experts ne peuvent pas conclure que le médicament est responsable de l'élévation ponctuelle de l'INR, en effet le dosage de l'AVK a été équilibré en fonction de sa présence. (n=14)
- Présence d'une étiologie alternative plausible pour le surdosage AVK: une autre raison peut expliquer le surdosage AVK, comme le cancer ou la thyroétoxicose. (n=8)
- Traitement par amiodarone instauré depuis moins de 3 jours (n=1). En effet la mise en place de l'effet inhibiteur enzymatique de l'amiodarone nécessite un certain délai, qui va de 3 jours à une semaine environ (cf paragraphe I.D.6)

### **Revue des cas non détectés**

Dix cas d'élévation de l'INR n'ont pas été détectés par les ADE-Scorecards®. Parmi eux, deux cas présentaient pourtant un facteur de risque d'élévation de l'INR. Ce facteur de risque a contribué à l'élévation de l'INR dans ces deux cas, et l'EIM n'a pas causé de dommage clinique. Dans le premier cas, un sepsis est survenu, mais les antibiotiques n'ont pas été encodés dans les données de la pharmacie, ainsi le cas n'a pas pu être détecté. Le second cas était lié à une thyroétoxicose, qui ne correspond pas à une règle.

## Evaluation de la qualité de détection

L'avis des experts a permis la construction du tableau de contingence présenté dans le Tableau 45.

Tableau 45 : tableau de contingence

	Le surdosage en AVK est lié à un facteur de risque détecté dans les données <sup>1</sup> Revue experte	Le surdosage en AVK n'est pas lié à un facteur de risque détecté dans les données <sup>1</sup> Revue experte	Total
EIM lié à un facteur de risque Détection automatisée	11	38	49
EIM non lié à un facteur de risque Détection automatisée	2	8	10
Total	13	46	59

<sup>1</sup> Probable ou certain selon l'algorithme de Kramer<sup>[192]</sup>

Les indicateurs de qualité de la détection de cas sont les suivants:

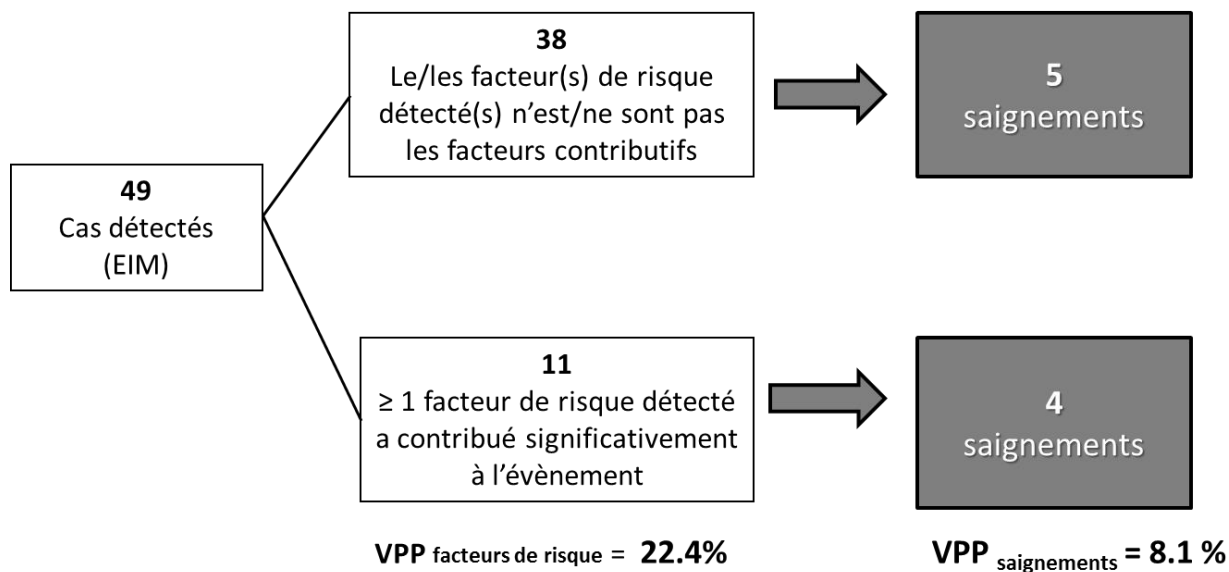
Valeur prédictive positive =  $VP / (VP + FP) = 11 / (11 + 38) = 22,4\%$

Sensibilité =  $VP / (VP + FN) = 11 / (11 + 2) = 84,6\%$

Spécificité =  $VN / (VN + FP) = 8 / (8+38) = 17,4\%$

## Domages cliniques

Parmi les 49 cas détectés, 9 patients ont présenté une manifestation clinique due à l'augmentation de l'INR. Toutes ces manifestations étaient des saignements : 2 saignements digestifs, 1 hémorragie pulmonaire, 1 épistaxis avec saignement de l'oreille et 5 saignements dont l'origine n'est pas mentionnée dans les données. Quatre de ces saignements concernent des cas où un facteur de risque a été validé comme ayant contribué à l'élévation de l'INR selon l'algorithme de Kramer. Le médicament ou le contexte clinique en cause a été détecté par les ADE-Scorecards® dans tous ces cas. La valeur prédictive positive (VPP) des règles pour les saignements liés à un facteur de risque de surdosage AVK est donc de 8,2%. Cinq saignements se sont produits dans des cas où aucun facteur de risque ne pouvait être imputé à l'élévation de l'INR selon l'algorithme de Kramer. Dans ces cas, compte tenu des données disponibles, seul l'AVK pouvait être désigné comme responsable de l'hémorragie (Figure 19).



**Figure 19 : revue des cas détectés**

Le Tableau 46 présente les caractéristiques des quatre cas de surdosage en AVK liés à la contribution d'un facteur de risque avec un dommage clinique. Tous ces patients étaient âgés et ont présenté une diminution de l'hémoglobine de plus de 20 g/L sur une période de 4 à 12 jours. L'un de ces cas était grave et a consisté en un saignement gastro-intestinal nécessitant une transfusion. Il s'agit d'un exemple de cas évitable, en effet surveillance n'a pas respecté les recommandations. Des insuffisances de surveillance ont été relevées dans deux autres cas, dont l'un a abouti à un surdosage qui n'a pas causé de dommage clinique.

**Tableau 46 : caractéristiques des cas présentant un saignement suite à un surdosage auquel un facteur de risque a participé**

Service	Genre	Age	Transfusion	Chute d'Hb <sup>1</sup> (g/l)	Délai (jours) <sup>2</sup>
Cardiologie	F	78	0	35	4
Pneumologie	F	83	1	47	9
Medicine interne	M	78	0	21	4
Medicine interne	F	83	0	40	12

<sup>1</sup>Hb = hémoglobine

<sup>2</sup>Délai = durée sur laquelle a eu lieu la chute d'hémoglobine observée

Les cas détectés sont survenus dans les services de cardiologie/gastro-entérologie, médecine interne et pneumologie, comme présenté dans le Tableau 47.

**Tableau 47 : nombre d'EIM par service**

Service	Nombre de séjours $\geq 2$ jours et prescription d'AVK	Nombre d'EIM détectés	Contribution d'un facteur de risque	Dommage Clinique (EIM) lié à un facteur de risque
Cardiologie/ Gastroentérologie	211	17	3	1
Médecine interne/Infectiologie	138	14	4	2
Pneumologie	104	18	4	1
Gériatrie	40	0	0	0
Chirurgie	17	0	0	0
Gynécologie-obstétrique	0	0	0	0
Autres unités médicales	7	0	0	0

Aucune différence significative n'est observée dans la répartition des EIM liés à la contribution d'un facteur de risque, comme le montre le Tableau 48.

**Tableau 48 : répartition des EIM liés à la contribution d'un facteur de risque (comparaison deux à deux par un test exact de Fisher)**

Unités médicales comparées	p-value
Cardiologie - Gastroentérologie/ Médecine interne – infectiologie	0,4712
Cardiologie - Gastroentérologie / Pneumologie	0,2296
Médecine interne - infectiologie/ Pneumologie	0,7293
Cardiologie - Gastroentérologie / Gériatrie	1
Pneumologie / Gériatrie	0,5745
Médecine interne - infectiologie/ Gériatrie	0,5774
Cardiologie - Gastroentérologie / Chirurgie	1
Pneumologie / Chirurgie	1
Médecine interne - infectiologie/ Chirurgie	1

Nous n'avons pas non plus détecté de différence entre les services dans le type de facteurs en cause dans l'élévation de l'INR. L'introduction d'amiodarone n'est pas spécifique du service de cardiologie, et un cas de surdosage en AVK lié à l'amiodarone s'est produit dans chacun des trois services suivants : cardiologie, pneumologie et médecine interne.

## B. Résultats de l'axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données

Pour rappel, l'objectif de cet axe consiste à analyser une base de données collectant l'ensemble des patients ayant reçu des AVK lors de leur hospitalisation entre 2007 et 2012. A partir de cette base de données nous cherchons à déterminer les éléments majeurs impliqués dans l'élévation de l'INR dans la réalité clinique. L'objectif de cet axe sera ultérieurement de mettre à jour la base de règles PSIP.

### 1. Description de la population

Une étude de cohorte historique a été réalisée, comparant des cas (séjours pour lesquels au moins une élévation de l'INR au-delà de 5 a été détectée au cours d'un traitement par AVK), à des témoins (les patients pour lesquels aucune élévation de l'INR au-delà de 5 n'est survenue au cours du séjour (cf paragraphe II.C). Nous avons inclus dans cette étude 337 cas et 1280 témoins. Le Tableau 49, le Tableau 50 et le Tableau 51 présentent les caractéristiques générales de ces deux populations.

**Tableau 49 : description de la population d'étude (1)**

Variable	Cas (n=337)	Témoins (n=1280)	Nb valeurs manquantes	p
Âge	77.06 +/- 11.49	74.06 +/- 12.75	0	NS
Genre masculin	34% (n=113)	44% (n=566)	0	$5.10^{-4}$
Durée totale de séjour	18.03 +/- 11.47	10.99 +/- 8.64	0	$2.10^{-16}$
Décès	10% (n=34)	2% (n=24)	0	$1,8.10^{-12}$
<b>Indication du traitement par AVK</b>				
Fibrillation atriale	46% (n=156)	47% (n=606)	0	NS
Embolie pulmonaire	22% (n=73)	14% (n=175)	0	$4.10^{-4}$
Thrombose veineuse profonde	12% (n=42)	11% (n=143)	0	NS
Prothèse valvulaire	1% (n=5)	3% (n=35)	0	NS
Autre indication	18,1% (n=61)	25% (n=321)	0	0,009

NS : Non significatif

NA : Non Applicable

La population de l'étude est âgée, et majoritairement féminine. La durée moyenne de séjour et le taux de décès sont plus élevés parmi la population de cas que parmi la population de témoins. L'indication la plus fréquente des AVK est la fibrillation atriale, qui représente près de 50% des indications pour les cas comme pour les témoins. L'AVK est instauré au cours du séjour chez environ 1/3 des patients.

**Tableau 50 : description des patients de l'étude (2)**

Variable	Cas (n=337)	Témoins (n=1280)	Nb valeurs manquantes	p
<b>Données cliniques</b>				
Insuffisance hépatique	9% (n=30)	4% (n=47)	0	$1,2.10^{-5}$
Insuffisance rénale chronique	3% (n=11)	4% (n=53)	0	NS
Cancer	15% (n=49)	8% (n=107)	0	$9.10^{-4}$
Diabète	24% (n=82)	23% (n=298)	0	NS
Antécédent d'AVC	2% (n=8)	3% (n=35)	0	NS
Infarctus du myocarde	1% (n=2)	0% (n=4)	0	NS
Insuffisance cardiaque	37% (n=125)	34% (n=441)	0	NS
Cardiopathie ischémique	13% (n=44)	3% (n=38)	0	$1,7.10^{-13}$
Ethylisme chronique	7% (n=22)	7% (n=84)	0	NS
Syndrome infectieux	59% (n=199)	38% (n=489)	0	$8,8.10^{-12}$
Pathologie respiratoire	35% (n=117)	30% (n=381)	0	NS
Hypertension artérielle	34% (n=114)	36% (n=455)	0	NS
<b>Données biologiques</b>				
Hypoalbuminémie	65% (n=81)	46% (n=134)	1202	$7,5.10^{-4}$
Hypoprotidémie	39% (n=128)	22% (n=273)	44	$9,4.10^{-10}$
DFG < 60 ml/min	51% (n=168)	37% (n=466)	21	$7.10^{-6}$

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

NS : Non significatif

NA : Non Applicable

Les antécédents de maladie chronique principaux observés sont l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et les pathologies respiratoires, qui concernent toutes environ un tiers des patients. Un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60ml/min est retrouvé chez près de 50% des cas au moment de l'élévation de l'INR, tandis que 37% des témoins ont une valeur de DFG inférieure à 60 ml/min au plus près du jour d'instauration de l'AVK.

Dans cette population, la fluindione représente la majorité des prescriptions, soit 1501 séjours. L'acénocoumarol est prescrit chez 71 patients et la warfarine chez 45 patients. La dose moyenne initiale de la fluindione est de 15,9 +/- 5,9 mg chez les cas et de 16,2 +/- 6,0 mg chez les témoins. Elle ne diffère pas de manière significative entre les deux populations.

**Tableau 51 : description des patients de l'étude (3)**

Données médicamenteuses	Cas (n=337)	Témoins (n=1280)	Nb valeurs manquantes	p
instauration d'AVK	32% (n=109)	26% (n=335)	0	0,028
amiodarone	41% (n=137)	40% (n=515)	0	NS
instauration d'amiodarone	11% (n=15)	5% (n=58)	0	NS
corticoïdes	20% (n=66)	15% (n=189)	0	0,04
opioïdes	25% (n=84)	22% (n=282)	0	NS
statines	22% (n=73)	29% (n=375)	0	0,006
ISRS	10% (n=34)	8% (n=99)	0	NS
hormones thyroïdiennes	11% (n=38)	11% (n=141)	0	NS
allopurinol	7% (n=24)	8% (n=100)	0	NS
fibrates	4% (n=15)	4% (n=45)	0	NS
antihistaminiques H2	3% (n=9)	2% (n=22)	0	NS
fluoroquinolones	11% (n=38)	9% (n=114)	0	NS
macrolides	6% (n=21)	6% (n=76)	0	NS
cyclines	<1% (n=1)	<1% (n=4)	0	NS
sulfamides antibactériens	1% (n=2)	1% (n=10)	0	NS
anti-infectieux azolés	8% (n=27)	3% (n=35)	0	$1,49.10^{-5}$
céphalosporines interagissant avec les AVK	19% (n=63)	9% (n=110)	0	$1,6.10^{-7}$
amoxicilline	31% (n=106)	24% (n=305)	0	0,005
colchicine	3% (n=10)	4% (n=51)	0	NS
paracétamol	20% (n=67)	22% (n=282)	0	NS
aspirine à faibles doses	12% (n=42)	22% (n=278)	0	$2.10^{-4}$
pentoxifylline	2% (n=6)	1% (n=16)	0	NS
phénytoïne	<1% (n=1)	<1% (n=2)	0	NS
propafénone	n=0	<1% (n=3)	0	NS
androgènes par voie orale	n=0	<1% (n=3)	0	NS
tocophérol ≥ 500 mg	n=0	<1% (n=1)	0	NS
tamoxifène	n=0	<1% (n=2)	0	NS
cisapride, thrombolytiques, disulfirame, proguanil, danazol, benzbromarone, tibolone	n=0	n=0	0	NA
AINS en dehors de l'aspirine à doses AAP	3% (n=9)	4% (n=46)	0	NS
AAP en dehors de l'aspirine	6% (n=19)	10% (n=130)	0	0,014
héparine	33% (n=112)	47% (n=604)	0	$6.10^{-6}$
fondaparinux	2% (n=8)	5% (n=61)	0	NS

NS : Non significatif

NA : Non Applicable

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AAP : Antiagrégants plaquettaires

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

Les co-prescriptions les plus fréquentes parmi celles que nous avons décidé d'étudier concernent l'amiodarone (40% des patients de l'étude), l'héparine, les corticoïdes, et le paracétamol.



Le Tableau 52 présente les saignements observés parmi les cas et les témoins.

**Tableau 52 : saignements**

Saignements	Cas (n=337)	Témoins (n=1280)	p
Saignements validés après revue	3% (n=11)	2% (n=30)	NS
Saignement majeur	<1% (n=2)	<1% (n=8)	NS
Saignement gastro-intestinal	1% (n=4)	<1% (n=12)	NS
Saignement cérébral	0% (n=0)	<1% (n=3)	NS
Saignement génital	<1% (n=1)	0% (n=0)	NS
Saignement oculaire	0% (n=0)	<1% (n=3)	NS
Localisation non précisée	1% (n=4)	<1% (n=4)	NS

Le nombre de saignements observés en cours de séjour est très réduit et n'est pas significativement différent entre les deux groupes de patients observés. Il est dominé par des saignements gastro-intestinaux.

Le Tableau 53 présente les services dans lesquels les patients l'étude ont séjourné.

**Tableau 53 : répartition des cas selon les services**

Service	cas n=337	témoins n=1280
Cardiologie/Gastro-entérologie	29% (n=98)	38% (n=491)
Pneumologie	27% (n=91)	19% (n=248)
Infectiologie	24% (n=81)	22% (n=278)
Urgences	8% (n=28)	10% (n=125)
Gériatrie	7% (n=24)	4% (n=52)
Chirurgie	2% (n=6)	4% (n=50)
Non renseigné	3% (n=9)	3% (n=36)

Les services dans lesquels ont séjourné ces patients sont principalement les services de Médecine A (qui regroupe la cardiologie et la gastroentérologie), Médecine B (infectiologie) et Pneumologie.

## 2. Résultats de l'analyse statistique

### a) *Matrice de corrélation*

Afin de préparer l'analyse multivariée, nous explorons tout d'abord l'existence de corrélations entre les variables explicatives. A cet effet, nous traçons la matrice de corrélation représentée dans la Figure 20 : matrice de corrélation.

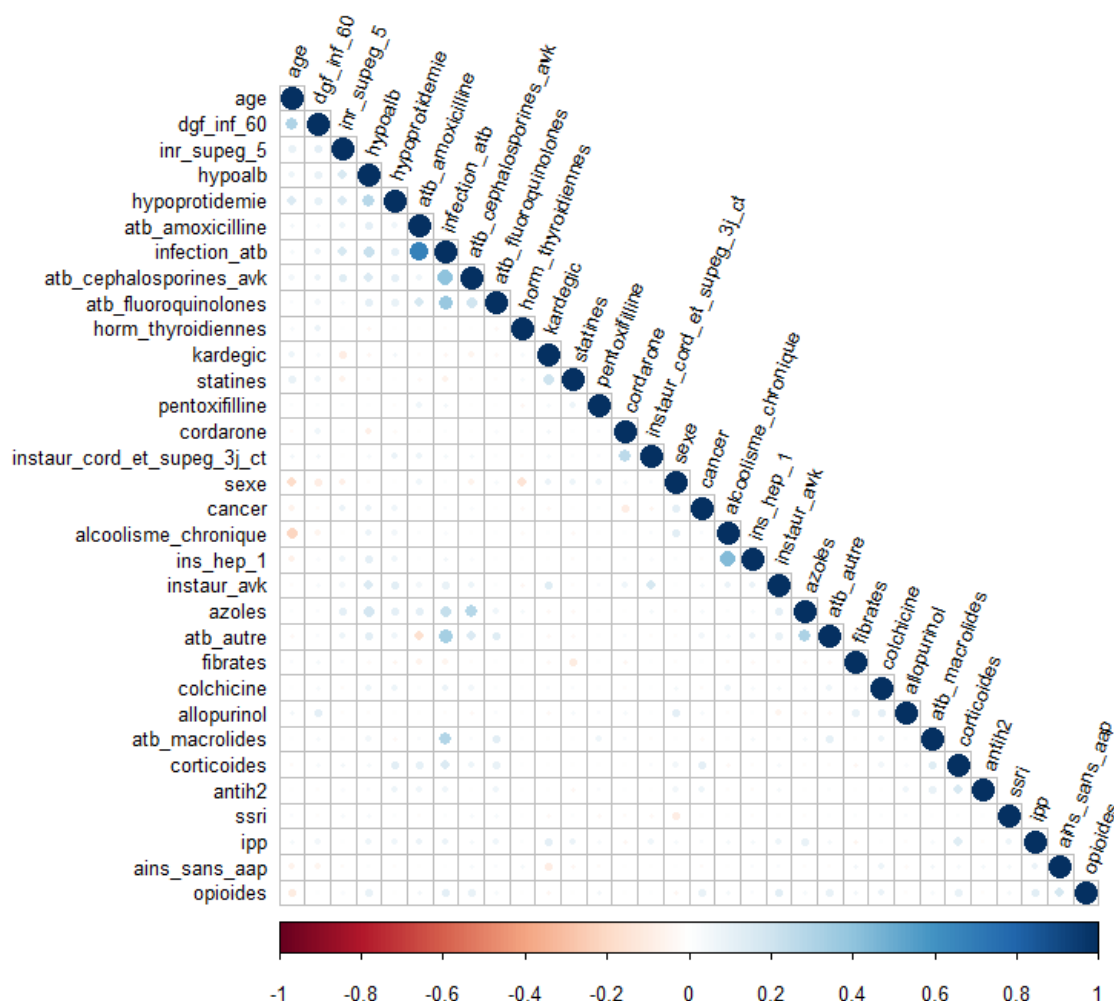


Figure 20 : matrice de corrélation

Dans cette matrice, les variables explicatives se retrouvent tour à tour en noms de lignes et en noms de colonnes. A l'intersection de deux variables, lorsque la corrélation est élevée et positive, autrement dit lorsqu'elle se rapproche de la valeur 1, une bulle bleue est représentée. Le bleu est d'autant plus intense, et la bulle est d'autant plus grande que la corrélation entre les deux variables est élevée. De la même manière, lorsqu'il existe une corrélation fortement négative, autrement dit lorsque le coefficient de corrélation se rapproche de la valeur -1, le graphique comporte une bulle de couleur rouge.

On observe dans ce graphique des corrélations élevées entre certaines variables. L'infection détectée par l'administration d'antibiotiques est très corrélée avec les variables décrivant des antibiotiques, notamment l'amoxicilline. L'insuffisance hépatique est également corrélée positivement avec la présence d'un alcoolisme chronique. Cette analyse purement descriptive nous sera utile au moment de réaliser et d'interpréter les analyses multivariées.

#### b) *Arbre de classification*

Nous nous intéressons maintenant à la survenue d'un INR supérieur ou égal à 5. Une élévation de d'INR au-delà de la valeur 5 correspond à un surdosage en anti-vitamine K. Ce surdosage expose le patient à un risque hémorragique, néanmoins l'hémorragie avérée n'est pas explorée dans cette analyse statistique. Le terme de surdosage ne doit pas s'entendre nécessairement comme l'ingestion d'une dose trop élevée mais plutôt comme une activité biologique trop importante de l'anti vitamine K, cette activité biologique trop importante résultant le plus souvent d'une interaction médicamenteuse ou d'une modification de l'état métabolique du patient.

Afin de détecter les circonstances favorisant la survenue d'un tel incident, nous réalisons tout d'abord un arbre de classification à l'aide de la méthode CART<sup>[195]</sup>. Le résultat de l'analyse est présenté dans la Figure 21.

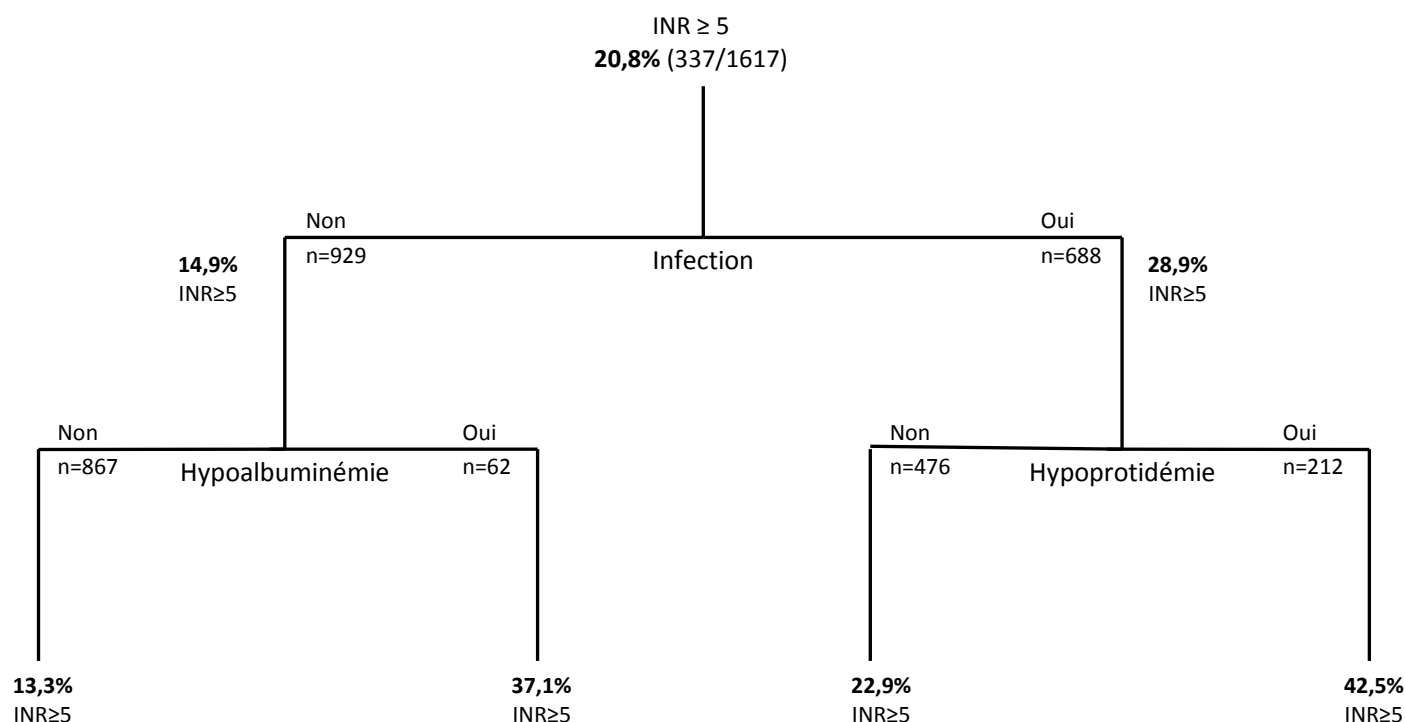


Figure 21 : arbre de décision, méthode CART<sup>[195]</sup>

La constitution de l'arbre de classification par la méthode CART a été décrite dans la partie méthode (cf paragraphe II.C.5.b). Pour rappel, l'arbre est tout d'abord constitué d'une racine contenant la totalité de l'échantillon, représentée par le premier trait vertical tout en haut. De manière itérative, la méthode recherche ensuite des conditions qui permettent d'obtenir d'une part un sous-groupe d'individus avec un risque maximal, et d'autre part un sous-groupe restant d'individus avec un risque minimal. Cette bifurcation de l'arbre est appelé un nœud. Dans cette figure, le risque est plus élevé à droite du nœud et plus faible à gauche du nœud. Chacune des deux sous-branches ainsi obtenues peut à son tour faire l'objet d'une bifurcation supplémentaire autrement dit d'un autre nœud, et ce tant que le critère d'arrêt de l'arbre n'est pas atteint.

Le facteur qui apparaît avoir l'effet le plus discriminant est la présence d'une infection, que nous détectons par l'administration d'antibiotiques. Tandis que le risque d'élévation de l'INR au-delà de 5 s'élève à 20,8 % chez les 1617 individus de l'échantillon de départ, ce risque est de 28,9% chez les 688 patients qui présentent une infection, alors qu'il est de 14,9% chez les 929 individus qui n'en présentent pas.

Parmi les patients qui présentent une infection, à droite du schéma, le critère le plus discriminant est alors la présence d'une hypoprotidémie, définie par une protéinémie

inférieure à 60 g/l. Lorsque cette condition est remplie, chez 212 patients, le risque d'élévation de l'INR au-delà de 5 est de 42,5% tandis qu'il est de 22,9% chez les 476 autres patients.

Parmi les 929 patients qui ne présentent pas d'infection, à gauche du schéma, le critère le plus discriminant est l'hypoalbuminémie, définie par une albuminémie inférieure à 30 g/l : 37,1% des patients qui ont une hypoalbuminémie présentent un risque de surdosage en AVK, contre un risque de 13,3% chez les 867 patients qui n'ont ni hypoalbuminémie ni infection.

Cet arbre présente donc 4 groupes de patients, présentés ici par risques croissants. Les patients n'ayant ni infection ni hypoalbuminémie présentent un risque d'élévation de l'INR au-delà de 5 de 13,3%, ce risque est de 22,9% chez les patients avec une infection mais pas d'hypoprotidémie, il est de 37,1% chez ceux qui n'ont pas d'infection mais présentent une hypoalbuminémie, enfin ce risque est de 42,5% chez les patients présentant une hypoprotidémie et une infection. Il s'agit dans tous les cas de probabilités empiriques estimées dans l'échantillon étudié.

Les principales variables concurrentes de la variable « infection détectée par l'administration d'antibiotiques » pour le rang 1 sont « hypoprotidémie » et « hypoalbuminémie ». On n'est donc pas surpris de les retrouver dans les nœuds suivants. Les trois variables concurrentes suivantes pour le rang 1 sont « céphalosporines interagissant avec les avk », « débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min » et « anti-infectieux azolés », avec des coefficients beaucoup plus faibles.

### c) *Régression logistique*

Les résultats de la régression logistique pas à pas sont présentés dans le Tableau 54. Ce tableau ne présente pas les variables évincées au cours de la procédure pas à pas.

Il faut bien noter que, lorsqu'une variable ressort comme étant significative à l'issue de ce modèle, elle peut être considérée comme étant un facteur de risque ou un facteur protecteur. Néanmoins, lorsqu'une variable ne ressort pas comme étant significative, cela ne signifie pas que cette variable n'est ni un facteur de risque ni un facteur protecteur : il est possible que cette variable soit très corrélée à une autre variable qui, elle, a été retenue par le modèle, et a en quelque sorte « éclipsé » ladite variable.

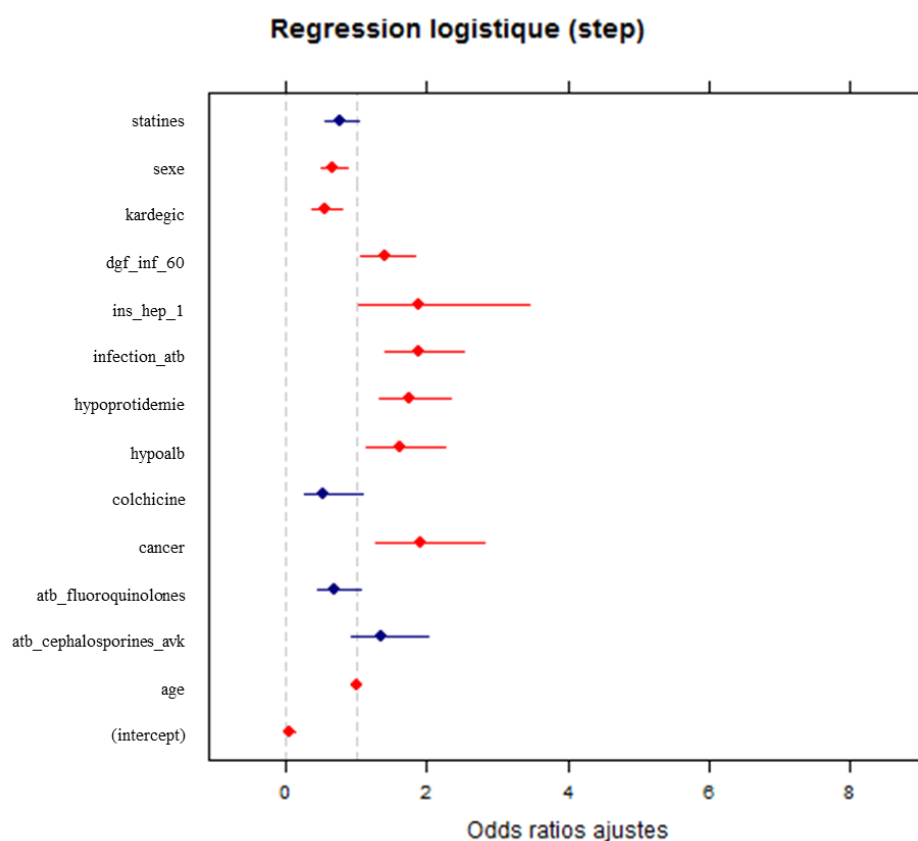
**Tableau 54 : résultats de l'analyse statistique**

	Coefficient	Ecart type	p-value	p < 0,05
infection (administration d'antibiotiques)	0,636	0,150	2,30E-05	*
Hypoprotidémie	0,567	0,145	9,55E-05	*
Cancer	0,642	0,200	0,0013	*
aspirine à faibles doses	-0,597	0,190	0,00166	*
Sexe	-0,413	0,143	0,00399	*
hypoalbuminémie	0,475	0,175	0,00655	*
débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min	0,332	0,136	0,0146	*
Age	0,014	0,006	0,02619	*
insuffisance hépatique	0,631	0,309	0,04077	*
Statines	-0,276	0,156	0,07677	ns
Colchicine	-0,648	0,377	0,08557	ns
fluoroquinolones	-0,363	0,220	0,10001	ns
céphalosporines interagissant avec les AVK	0,309	0,199	0,12116	ns

ns : non significatif

Les variables obtenues dans le Tableau 54 sont également représentées dans la

Figure 22, sous la forme d'Odds ratios ajustés assortis de leurs intervalles de confiance à 95%.



**Légende**

**ins\_hep1** : insuffisance hépatique

**atb\_fluoroquinolones** : fluoroquinolones

**atb\_cephalosporines\_avk** : céphalosporines interagissant avec les AVK

**dfg\_inf\_60** : débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min

**infection\_atb** : infection détectée par l'administration d'un antibiotique

**kardegic** : aspirine à dose antiagrégante plaquettaire

**Figure 22 : Odds ratio ajustés de la régression logistique step**

L'Odds ratio prend des valeurs positives, et s'interprète par rapport au seuil de 1. Lorsque l'Odds ratio est inférieur à 1 et significativement différent de 1, autrement dit lorsque la totalité de l'intervalle de confiance de l'Odds ratio est compris entre 0 et 1, la variable identifiée a un effet protecteur contre l'évènement, en l'occurrence une élévation de l'INR supérieure ou égale à 5. Lorsque l'Odds ratio est significativement supérieur à 1, autrement dit lorsque l'intervalle de confiance est en totalité supérieur à 1, le facteur correspondant est un facteur de risque pour l'évènement considéré. Lorsque l'Odds ratio n'est pas significatif, autrement dit lorsque son intervalle de confiance contient la valeur 1, on ne peut pas trancher.

Sur cette figure, les Odds ratios significativement différents de 1, c'est-à-dire dont l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 1, sont figurés en rouge, tandis que les Odds ratios non-significativement différents de 1 apparaissent en noir. Il est à noter néanmoins que la méthode statistique qui permet de calculer ce « petit p » n'est pas la même méthode que celle qui

permet de calculer l'intervalle de confiance à 95%. La conséquence est qu'il peut arriver qu'une variable soit significative vis-à-vis d'un critère et pas vis-à-vis de l'autre. Cette situation est néanmoins assez peu fréquente.

A la lecture du Tableau 54, il apparaît que certaines variables sont associées à une augmentation significative du risque de survenue d'un INR supérieur à 5. Il s'agit de la présence d'un cancer, d'un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min, d'une hypoprotidémie, d'une infection (détectée par l'administration d'antibiotiques) ou d'une hypoalbuminémie. Le genre apparaît également comme ayant un effet significatif sur l'élévation de l'INR. Il est codé 0 pour les femmes et 1 pour les hommes, le fait d'être un homme apparaît donc comme un facteur protecteur. De la même manière, l'administration d'aspirine à faibles doses apparaît comme un facteur protecteur dans cet échantillon. Les résultats affichés dans la figure 12 peuvent différer légèrement comme nous l'avons expliqué précédemment : la méthode utilisée pour le calcul des intervalles de confiance n'est pas la même que celle utilisée pour la significativité (p-value).



## C. Résultats de l'axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions

Pour rappel, l'objectif de ce troisième axe de travail est de montrer comment les règles PSIP associées aux ADE-Scorecards® permettent d'explorer des problématiques de qualité des prescriptions, par la détection et la description des prescriptions inappropriées.

### 1. Les recommandations concernant la prévention du risque thromboembolique des patients souffrant de fibrillation atriale non valvulaire sont-elles suivies ?

Nous avons travaillé sur une base de données comportant 18 489 séjours d'hospitalisation correspondant aux séjours des patients admis au centre hospitalier de Denain entre janvier et décembre 2013. Nous avons détecté au moyen de requêtes et inclus dans l'étude 433 patients présentant les conditions suivantes : fibrillation atriale & âge  $\geq 75$  ans & absence de pathologie valvulaire & durée de séjour  $\geq 2$  jours & au moins une prescription et un examen biologique. Le nombre de séjours exclus faute de données médicamenteuses ou biologiques est de vingt.

Le Tableau 55 présente les résultats issus des requêtes appliquées à la base de données.

**Tableau 55 : traitements antithrombotiques chez les patients âgés de plus de 75 ans et souffrant de fibrillation atriale**

Conditions	Nombre de séjours	Proportion
Age $\geq 75$ ans & fibrillation atriale non valvulaire	433	(référence)
Age $\geq 75$ ans & fibrillation atriale non valvulaire & AC* seuls	148	34,2%
Age $\geq 75$ ans & fibrillation atriale non valvulaire & AC* & AAP**	47	10,8%
Age $\geq 75$ ans & fibrillation atriale non valvulaire & AAP** seuls	139	32,1%
Pas de traitement antithrombotique	99	22,9%

\*Anticoagulants

\*\*Antiagrégants plaquettaires

Parmi les dossiers détectés, 45% des patients ont reçu un traitement antithrombotique par anticoagulant. Cet anticoagulant est prescrit seul chez 34% des patients et il est associé à un antiagrégant plaquettaire chez 10,8% des patients. Le taux de prescription d'antiagrégants plaquettaires non accompagnés d'anticoagulants était de 32,1%. Tous ces patients ont reçu de l'aspirine et/ou du clopidogrel. Enfin, 22,9% des patients inclus dans cette étude n'ont reçu aucun traitement anti-thrombotique.

Nous avons ensuite étudié l'adéquation des prescriptions aux recommandations. Lorsqu'un anti-agrégant plaquettaire est prescrit sans être associé à un anticoagulant, nous supposons que le patient a refusé le traitement. L'adéquation du traitement avec les recommandations dépend alors de la thérapeutique adoptée en fonction du score Has-bled.

Le Tableau 56 présente les effectifs des patients dont les prescriptions suivent les recommandations.

**Tableau 56 : Synthèse des cas en accord avec les recommandations**

Recommandations			Nb patients
AC* acceptés	AVK** ou AOD***		195
AC* supposés refusés	HAS BLED < 3	Aspirine + clopidogrel	9
	HAS BLED ≥ 3	Aspirine	3

\*AC = anticoagulants

\*\* AVK = Antivitamines K

\*\*\* Anticoagulants Oraux Directs

Parmi les patients étudiés, 195 ont reçu un anticoagulant : 156 patients ont reçu un AVK et 45 ont reçu un AOD. Six de ces patients ont reçu un AVK et un AOD pendant le séjour, en raison d'un changement dans le traitement anticoagulant pendant le séjour à l'hôpital. Chez les patients traités par antiagrégants plaquettaires, 9 patients dont le risque hémorragique est faible ont reçu une bithérapie associant aspirine et clopidogrel. Enfin, 3 patients présentant un risque hémorragique élevé ont reçu de l'aspirine à faible dose en monothérapie.

Le Tableau 57 présente les effectifs des patients dont le traitement antithrombotique ne correspond pas aux recommandations :

**Tableau 57 : Synthèse des cas en désaccord avec les recommandations**

Situation	Traitement	Nb patients
HAS BLED < 3	Aspirine seule	118
	Clopidogrel seul	9
	Pas de traitement antithrombotique	96
HAS BLED ≥ 3	Pas de traitement antithrombotique	3

Nous détectons 99 patients de plus de 75 ans ne recevant aucun traitement antithrombotique en prévention des AVC et des événements thromboemboliques veineux dans leur fibrillation atriale. Nous retrouvons 127 patients dont le score HAS-BLED est faible et qui reçoivent une monothérapie par antiagrégant plaquettaire plutôt qu'une bithérapie. Parmi eux 9 patients reçoivent une monothérapie par clopidogrel, qui n'a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication qu'en association avec l'aspirine à faibles doses. Ainsi, les prescriptions

d'antiagrégants plaquettaires dans cette étude sont largement dominées par des monothérapies par l'aspirine à faible dose.

Les données utilisées pour calculer le taux de conformité avec les recommandations sont présentés dans le Tableau 58.

**Tableau 58 : Eléments utilisés pour le calcul du score de suivi des recommandations**

Situation	Cas non-conformes	Cas conformes
HAS-BLED < 3    n <sub>1</sub> =417	n <sub>2</sub> =223	n <sub>3</sub> =194
HAS-BLED ≥ 3    n <sub>4</sub> =16	n <sub>5</sub> =3	n <sub>6</sub> =13

Le taux de conformité aux recommandations de la société européenne de cardiologie était donc de 47,8% [43,0 ; 52,6].

## 2. Les conditions de prescription des AOD suivent-elles les recommandations ?

Nous avons détecté 160 séjours au cours desquels un AOD a été prescrit dans l'hôpital étudié entre juillet 2012 et décembre 2013. Parmi eux nous avons exclu 34 séjours pour lesquels la période pendant laquelle l'AOD était prescrite au cours du séjour était inférieure ou égale à une journée. Nous avons également exclu 11 séjours pour lesquels des informations essentielles à l'évaluation du respect des posologies étaient manquantes (indication du traitement, mesure de la fonction rénale).

### (1) Description de la population

Le Tableau 59 et le Tableau 60 résument les caractéristiques des 115 patients retenus dans cette étude.

**Tableau 59 : caractéristiques de la population d'étude (1)**

<b>Données démographiques</b>	Proportion/moyenne	nombre de patients
nb total de patients	-	115
âge	77,5 ans +/- 11,56	115
genre	71,3 % femme	82
durée moyenne de séjour	11 jours +/- 6,87	115
décès	2,60%	3
<b>Indication du traitement pas AOD</b>		
Fibrillation atriale	88,70%	102
Prévention du risque thromboembolique après pose d'une PTH ou d'une PTG	2,60%	3
Traitement curatif de l'EP ou d'une TVP ou prévention de la récurrence	12,20%	10
<b>données diagnostiques</b>		
hypertension artérielle	47%	54
éthylisme chronique	5,2%	6
accident vasculaire cérébral hémorragique	0,9%	1
lésions susceptibles de saigner	20,9%	24
antécédent de saignement majeur	0,9%	1
diabète	22,6%	26
accident vasculaire cérébral ischémique ou AIT	11,3%	13
atteinte vasculaire (IDM ou maladie vasculaire périphérique)	28,7%	33
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	3,5%	4
dyslipidémie	7,8%	9
cancer	1,7%	2
insuffisance cardiaque	27,8%	32
cardiopathie ischémique	0,0%	0
prothèse valvulaire	2,6%	3
insuffisance rénale chronique	0,9%	1
insuffisance hépatique	2,6%	3

IDM : Infarctus Du Myocarde

IC : Insuffisance Cardiaque

**Tableau 60 : caractéristiques de la population d'étude (2)**

<b>données médicamenteuses</b>	Proportion/moyenne	nombre de patients
amiodarone	38,3%	44
antihypertenseurs et/ou médicaments de l'insuffisance cardiaque*	84,3%	97
vérapamil	0,0%	0
quinidine	0,0%	0
corticostéroïdes	13,0%	15
antiagrégants plaquettaires	28,7%	33
anti-inflammatoires non stéroïdiens	1,7%	2
anti-infectieux azolés	3,5%	4
anti-arythmiques	45,2%	52
hypolipémiants	36,5%	42
hétérosides cardiotoniques	20,9%	24
antidiabétiques oraux	10,4%	12
insuline	9,6%	11
inhibiteurs de la pompe à protons	47,8%	55
antibiotiques	32,2%	37
anticonvulsivants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 3A4**	0,9%	1
dronédarone	0,0%	0
inhibiteurs de protéase du VIH	0,0%	0
nombre de traitements concomitants lors de la première administration d'AOD du séjour	5,97 +/- 2,5	-
<b>données biologiques</b>		
clairance de la créatinine	76,61 +/- 22,5	115
bilirubinémie > 2N	1,7%	2
Transaminases hépatiques > 3N	1,7%	2

Cette population est largement féminine (71,3% de femmes), avec un âge moyen de 77,5 ans. Les antécédents médicaux des patients sont dominés par l'hypertension artérielle (47%), les atteintes vasculaires périphériques (28,7%), l'insuffisance cardiaque (27,8%) et le diabète (22,6%). Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont ceux de l'hypertension artérielle et/ou de l'insuffisance cardiaque, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques et les bêta-bloquants, et les antiarythmiques dominés par l'amiodarone (38,3% des patients).

On remarque que le taux d'insuffisances rénales détectées par les diagnostics codés en CIM10 est très faible (0,9%) mais lorsque l'on calcule la clairance de la créatinine des patients à partir de la créatininémie, qui elle est mesurée presque systématiquement, on observe une clairance moyenne de 76,61 ml/min, correspondant à une insuffisance rénale de stade 1<sup>[196]</sup>. Elle a une distribution très étendue avec un écart type de 22,5, qui dénote une population très hétérogène sur ce paramètre.

Il en est de même pour les dyslipidémies, qui sont rarement codées dans les diagnostics mais que l'on peut détecter par l'administration de médicaments hypolipémiants. En effet 7,8% des

patients de l'étude souffrent d'une dyslipidémie selon les codes diagnostics mais 36,5% des patients reçoivent des hypolipémiants.

Parmi les patients souffrant de fibrillation atriale dans cette population, le score HAS-BLED moyen est de 2,5 +/- 0,84 et le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc moyen est de 3,88 +/- 1,77.

Le Tableau 61 présente les services dans lesquels ont séjourné les patients.

**Tableau 61 : services visités par les patients de l'étude**

Service	Effectif	Proportion
Cardiologie	69	60,0%
Pneumologie	15	13,0%
Infectiologie	12	10,4%
Gériatrie	12	10,4%
Chirurgie	3	2,6%
Cardiologie + Pneumologie	3	2,6%
Gériatrie + Infectiologie	1	0,9%

La majorité des patients a séjourné dans le service de cardiologie. Les trois autres services les plus visités par les patients de l'étude sont les services de pneumologie (13% des patients), infectiologie (10,4%) et gériatrie (10,4%).

## (2) Posologies inadaptées

Le nombre de posologies inadaptées en fonction de l'AOD employé est présenté dans le Tableau 62.

**Tableau 62 : nombre de posologies inadaptées**

AOD	Nb de patients	Nb posologies inappropriées	Proportion
Rivaroxaban	35	11	31,4 %
Dabigatran	80	12	15%

Le dabigatran est l'AOD le plus prescrit dans le centre hospitalier d'étude, il représente 69,5% des prescriptions de cette classe médicamenteuse. Nous observons au cours de la période d'étude 23 cas de prescriptions d'AOD à des posologies ne correspondant pas aux recommandations selon leurs caractéristiques cliniques et les médicaments qu'ils reçoivent. Ces cas représentent 15 % des prescriptions de dabigatran et 31,4 % des prescriptions de rivaroxaban.

Les différents types de posologies inadaptées rencontrés sont présentés dans le Tableau 62.

**Tableau 63 : types de posologies inadaptées**

Type de posologie inadaptée	ADO	Posologie observée et contexte	Posologie recommandée	Effectif	Has-bled moyen	Âge moyen
Sous-dosages	rivaroxaban	15 mg ou 10 mg, une fois par jour dans la FA <sup>1</sup> avec une clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/min	20 mg, 1 fois par jour	9	2,33	82,6
	rivaroxaban	10 mg par jour en instauration de traitement curatif de l'EP <sup>2</sup>	15 mg, 2 fois par jour	1	NA <sup>4</sup>	92,1
	dabigatran	110 mg ou 150 mg, une fois par jour dans la FA <sup>1</sup>	110 mg ou 150 mg, 2 fois par jour	9	2,44	83,1
	dabigatran	110 mg x 2/j dans la FA <sup>1</sup> avec risque hémorragique faible, absence d'insuffisance rénale, âge < 80 ans	150 mg, 2 fois par jour	1	2	76,1
Type de posologie inadaptée	ADO	Posologie observée et contexte	Posologie recommandée	Effectif	CHA2DS2-VASc moyen	Âge moyen
Surdosages	rivaroxaban	15 mg, une fois par jour en prévention des événements thromboemboliques suite à la pose d'une PTG <sup>3</sup>	10 mg, 1 fois par jour	1	NA <sup>4</sup>	87,7
	dabigatran	150 mg, deux fois par jour dans la FA <sup>1</sup> chez un patient âgé de plus de 80 ans	110 mg, 2 fois par jour	2	3	85,4

<sup>1</sup> Fibrillation Atriale

<sup>2</sup> Embolie Pulmonaire

<sup>3</sup> Prothèse Totale de Genou

<sup>4</sup>NA : Non Applicable

Parmi les 23 patients qui ont reçu des AOD à des posologies non recommandées, nous observons 20 cas de sous dosages et 3 cas de surdosages en AOD.

La majorité des posologies inadaptées observées consiste en sous-dosages en AOD, chez des patients âgés traités pour la prévention du risque thromboembolique dans la fibrillation atriale (19 patients). Nous observons des réductions de posologie de rivaroxaban à 15 mg (8 cas) et 10 mg (1 cas) chez des patients dont la fonction rénale ne justifie pas une réduction posologique, la clairance de la créatinine étant supérieure à 50 mL/min. Les posologies inappropriées de dabigatran dans la FA (10 cas) sont dominées par des réductions de moitié de la dose à administrer : nous observons 9 cas d'administration de dabigatran 110 ou 150 mg une seule fois par jour au lieu de deux dans le traitement préventif des événements thromboemboliques dans la FA. Chez les patients de l'étude souffrant de FA, l'âge moyen de ceux qui présentent un surdosage en AOD est significativement plus élevé que pour les autres ( $p = 0.0196$ ).

Nous observons également un cas de réduction de dose à 10 mg une fois par jour dans la prise en charge d'une embolie pulmonaire chez un patient âgé de 92 ans.

Enfin, nous observons quelques surdosages, l'un consiste en l'administration de rivaroxaban à une posologie de 15mg au lieu des 10 mg recommandés dans la prévention du risque thrombo-

embolique après une chirurgie de genou, les deux autres cas sont des absences de réduction de la posologie de dabigatran chez des patients de plus de 80 ans.

L'âge moyen des patients présentant un sousdosage en AOD, toutes indications confondues, est significativement plus élevé que pour les autres patients de l'étude ( $p = 0.0188$ ).

### (3) Conditions de prescription des AOD

La revue des cas a permis d'identifier 6 cas de traitement par AOD en relai d'un traitement par AVK. Les motifs invoqués dans les courriers de sortie sont indiqués dans le Tableau 64.

**Tableau 64 : motifs de passage d'un traitement par AVK à un traitement par AOD**

Motif	Nb de patients
Difficultés liées à l'équilibre de l'INR sous AVK	3
Non précisé	1
Thrombopénie sous AVK, origine immunoallergique évoquée	1
Trouble du comportement	1

Les difficultés de maintenir un INR équilibré constituent le principal motif de l'adoption des AOD en remplacement des AVK et correspond à l'une des raisons validées par la Haute Autorité de Santé pour ce changement de thérapeutique. De même il est possible de renoncer aux AVK en faveur des AOD en cas de contre-indication aux AVK comme c'est le cas chez le patient qui a présenté une thrombopénie attribuée par le médecin à la mise en place d'un AVK. En revanche les troubles du comportement ne doivent pas constituer un motif de passage d'un traitement par AVK à un traitement par AOD.

Parmi les patients de notre étude, 3 possèdent une prothèse valvulaire, dont un patient ayant reçu un traitement par dabigatran en 2013. Les AOD n'ont pas l'AMM dans la prise en charge du risque thromboembolique chez les patients porteurs de prothèse valvulaire nécessitant une anticoagulation.

Enfin nous détectons quatre prescriptions d'anti-infectieux azolés mais il s'agit de prescriptions de métronidazole chez des patients sous dabigatran, cette co-prescription ne fait pas l'objet de restrictions d'emploi.



## IV. PARTIE IV Discussion – Conclusion

### A. Rappel contextuel

La quantification des EIM s'appuie sur la pharmacovigilance, les essais cliniques et les études observationnelles. La pharmacovigilance repose sur les déclarations spontanées d'EIM et souffre de la sous-déclaration de ces événements. Seuls environ 5% des EIM sont déclarés<sup>[7,163,164]</sup>. Les essais cliniques sont la seconde source majeure d'informations sur les EIM. Ils ont l'inconvénient d'imposer une sélection des patients qui nuit à l'évaluation des risques en pratique réelle (cf paragraphe I.G.1). Les études observationnelles basées sur la revue systématique de dossiers ont quant à elles montré leur efficacité et demeurent la principale source fiable d'informations sur les EIM. Cependant, elles sont fortement consommatrices en temps et ne peuvent être réalisées sur un grand nombre de dossiers.

L'informatisation du dossier patient permet la réalisation d'études sur de grandes bases de données hospitalières s'appuyant sur des requêtes automatisées. Ce type de méthode évite ou réduit l'exercice de revue manuelle de dossier, diminuant ainsi les coûts des études, leur durée, et permettant de s'affranchir de la nécessité d'échantillonner les dossiers. Elle permet d'étudier des populations en conditions réelles à la différence des essais cliniques, et en s'affranchissant du biais de déclaration rencontré en pharmacovigilance classique. Ainsi le développement d'outils de détection automatisée d'EIM par la réutilisation de données hospitalières informatisées est un sujet de recherche en plein essor<sup>[197–199]</sup>.

Le projet PSIP a vu le jour dans ce contexte et a eu pour objectif de développer des outils de détection automatisée d'EIM pour mieux pouvoir les décrire. Dans un second temps, l'outil ADE-Scorecards® a été développé pour présenter ces EIM dans leur contexte de survenue et sensibiliser les médecins aux situations à risque. La détection automatisée des EIM présentés dans les ADE-Scorecards® s'appuie sur des règles développées à partir d'arbres de décision et des données de la littérature (cf paragraphe I.I.2, introduction). Cet outil a pour objectif d'intégrer une démarche globale d'assurance qualité. Les règles peuvent être créées à la demande et servent d'outil de requête flexible. Pour évaluer l'intérêt pratique de la réutilisation de données médicales informatisées dans ce contexte, nous avons souhaité dans ces travaux répondre à trois questions :

**1/** La qualité de la détection des EIM par les ADE-Scorecards® est-elle bonne ? Dans le premier axe de ces travaux nous avons souhaité évaluer la fiabilité des informations délivrées par l'outil ADE-Scorecards®. Nous avons donc mesuré la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive des règles de détection d'une majoration excessive du risque hémorragique par les AVK.

**2/** Les informations recherchées au travers des règles reflètent-elles les situations les plus à risque en pratique courante et peut-on les améliorer ?

Pour répondre à cette question nous avons réalisé les travaux correspondants au second axe de cette thèse. Nous nous sommes concentrés sur la problématique majeure que constitue l'anticoagulation par les AVK et nous avons réalisé une étude de cohorte historique indépendante des ADE-Scorecards® afin de déterminer les situations les plus à risque en terme majoration du risque d'élévation de l'INR.

**3/** La flexibilité permise par les règles permet-elle d'utiliser les ADE-Scorecards® pour aborder d'autres thématiques de qualité que la description des ADE ? Dans le 3<sup>e</sup> axe de ces travaux nous avons montré comment il est possible d'utiliser les règles et les ADE-Scorecards® pour étudier des problématiques de qualité des prescriptions.

## **B.      Discussion des résultats de l'étude**

### **1.    Axe I : évaluation de l'outil de réutilisation de données par des règles d'aide à la décision ADE-Scorecards®.**

#### **a)      *Discussion des résultats***

Dans cette étude nous avons évalué la capacité des règles développées au cours du projet PSIP à détecter des situations pouvant entraîner une élévation significative du risque hémorragique lié aux AVK. Cette augmentation du risque hémorragique est caractérisée par une augmentation de l'INR au-delà de 5. La sensibilité des règles est de 84,6%, leur valeur prédictive positive est de 22,4%. Deux types de causes ont été à l'origine des cas détectés de déséquilibre induit de l'INR : l'introduction d'amiodarone et le syndrome infectieux, avec contribution directe possible de l'antibiotique par lequel il est détecté. Ces deux types de causes sont représentés par 24 règles sur les 42 utilisées. Parmi les onze séjours au cours desquels l'amiodarone ou un syndrome infectieux ont contribué au déséquilibre du traitement

par AVK, on compte quatre cas d'hémorragie. La répartition des cas dans les différents services de l'hôpital étudié est homogène.

La valeur prédictive positive des saignements en cas de surdosage en AVK est de 8,2%. Cette VPP concerne des saignements liés à l'intervention de facteurs de risque de surdosage en AVK, on peut donc dire qu'elle concerne des événements potentiellement évitables.

Les résultats de cette étude ont généré beaucoup d'intérêt lors des réunions de concertation avec les médecins et soulignent particulièrement l'intérêt des ADE-Scorecards® dans une démarche de soutien à la qualité adaptée à chaque service. En effet, un certain nombre de médecins ignoraient que le syndrome infectieux ou les antibiotiques pouvaient déstabiliser l'INR, en revanche les infectiologues étaient bien conscients de cette problématique. Par ailleurs, de nombreuses personnes ignoraient qu'il a été rapporté que l'effet inhibiteur enzymatique de l'amiodarone peut être constaté au bout de seulement quelques jours lors d'une instauration de traitement à dose de charge.

La plupart des règles développées à ce jour dans d'autres études ont une structure simple, permettant de produire des alertes sur des interactions médicamenteuses ou des allergies, ou une structure un peu plus complexe produisant des alertes sur des incompatibilités entre un médicament et une donnée biologique, ou sur une incompatibilité entre un médicament et l'âge du patient<sup>[197,198,200,201]</sup>. Elles utilisent les données médicamenteuses, administratives, les résultats biologiques et les données diagnostiques. Les règles développées au cours du projet PSIP permettent la détection de données issues de ces différentes sources en tenant compte de paramètres chronologiques entre l'évènement détecté et ses causes potentielles. Cette structure permet l'introduction d'éléments de contexte dans la détection et la description de l'EIM.

Lorsqu'ils visent à détecter EIM liés aux AVK, les outils basés sur des règles de détection décrits dans la littérature utilisent le plus couramment les traceurs « dépassement d'un seuil prédéfini de l'INR » et « administration de phytoménadione », c'est-à-dire de vitamine K, qui est l'antidote des AVK. Selon une revue de la littérature de Handler et al., les valeurs prédictives positives des règles de détection d'EIM sous AVK vont de 2% à 30% avec de la vitamine K, et de 5% à 100% avec l'INR<sup>[202]</sup>. L'étude qui a retrouvé une valeur prédictive positive des règles de 100% a été réalisée par Thuermann et al.<sup>[203]</sup> sur une population de 600 patients dans un service de neurologie. Les EIM potentiels liés aux AVK ont été détectés au moyen de règles basées sur un seuil d'INR de 3,5. Sept cas d'élévation de l'INR au-delà de ce

seuil ont été détectés. Tous ces cas ont été identifiés comme EIM par la revue experte des dossiers.

L'administration de vitamine K est préférentiellement utilisée comme un traceur d'EIM liés aux AVK puisque la prescription de cet antidote indique les cas où l'INR a été jugé trop élevé par les médecins. Cette méthode donne des résultats intéressants (VPP : 2% à 30%), mais a pour inconvénient de ne pas tenir compte des cas où l'élévation de l'INR n'a pas été traitée. Certains auteurs ont utilisé l'INR pour détecter les EIM liés aux AVK par le système RADARx<sup>®</sup>[204]. Ce système est un logiciel intégrant la détection informatisée d'EIM, l'évaluation de la probabilité, la documentation, et de la possibilité de déclarer des événements. La valeur prédictive positive de la détection d'EIM liés aux AVK (évitables et inévitables) était de 11,1%.

Les valeurs prédictives positives calculées dans ces études évaluent la détection de saignements liés aux AVK, en fonction des déclencheurs « INR supérieur à un seuil » et « administration de vitamine K ». Elles n'évaluent pas la détection de la contribution d'un facteur de risque dans l'évènement « élévation significative du risque hémorragique sous AVK » défini pas un INR élevé et « saignement lié à un déséquilibre induit de l'INR » comme nous l'avons fait dans ce travail. Notre approche est innovante dans le sens où nous cherchons d'emblée à détecter des EIM évitables. En effet, notre travail s'inscrit dans une démarche de développement d'outils de support à la qualité des soins. Notre objectif est d'aider les médecins à mieux monitorer les traitements par AVK en les aidant à mieux cerner les contextes pouvant les déstabiliser.

Cette approche rétrospective montre une efficacité encourageante dans la mesure où les cas détectés peuvent être considérés comme des EIM dans la mesure où nous choisissons un seuil d'INR élevé, et que ceux qui sont liés à l'intervention de facteurs de risque d'augmentation de l'INR sont détectés avec une bonne sensibilité (84,6%). La valeur prédictive positive est de 22,4% et devrait être améliorée pour atteindre une meilleure efficacité dans la pratique quotidienne.

#### b) *Limites spécifiques à cet axe*

La spécificité des règles présentées dans cette étude est de 17,4%. Elle s'explique par le fait que les EIM sont des événements rares, et la plupart des conditions des règles ADE-Scorecards<sup>®</sup> sont des médicaments. Le manque de spécificité est cependant partiellement contrebalancé par le filtrage des règles, puisqu'elles sont affichées dans les ADE-Scorecards<sup>®</sup>

selon leur probabilité conditionnelle (ou confiance). L'utilisateur peut choisir le seuil de confiance à partir duquel les règles s'affichent et il peut consulter les dossiers médicaux informatisés détectés par toute règle qu'il souhaiterait étudier.

Les règles de détection d'EIM du projet sont capables de prendre en compte des éléments chronologiques. Pour rappel, les conditions de chaque règle doivent être rassemblées au moins une fois dans les 5 jours précédant l'EIM. Ces règles sont de ce fait d'un niveau de finesse appréciable en regard de la littérature. Cependant les paramètres pharmacocinétiques des médicaments sont extrêmement variables, et certains médicaments à courte demi-vie d'élimination peuvent avoir totalement disparu de l'organisme bien avant ce délai. Le temps nécessaire à l'élimination de 99 % d'un médicament de l'organisme est estimé à 7 demi-vies. La prise en compte de la demi-vie d'élimination des médicaments dans le délai au cours duquel les conditions de la règle doivent avoir été remplies avant la survenue de l'effet indésirable pourrait être une évolution intéressante des algorithmes. Néanmoins elle dépend également de paramètres inhérents à chaque patient tels que sa fonction rénale, sa fonction hépatique, ou encore certaines comorbidités ou médicaments associés. Il s'agit d'un travail très lourd, qui constituerait en lui-même un nouveau projet très ambitieux.

### c) *Perspectives*

Ces résultats sont encourageants, mais nous devons améliorer la valeur prédictive positive des règles et leur spécificité afin d'augmenter la fiabilité de l'outil ADE-Scorecards®. Ceci pourrait être réalisé d'une part en ajoutant des critères chronologiques plus précis, qui permettraient d'éliminer les cas dans lesquels le médicament indiqué par la règle a été établi depuis une longue période, d'autre part en ajoutant des conditions sur des paramètres pharmacocinétiques spécifiques, comme par exemple le délai nécessaire à l'observation d'un effet inhibiteur enzymatique pour l'amiodarone. Il est également possible de créer de nouvelles règles pour compléter le jeu et mieux cibler les contextes les plus à risque.

## **2. Axe II : identification des éléments majeurs impliqués dans l'élévation du risque hémorragique sous AVK en pratique clinique, par la réutilisation de données**

### a) *Discussion des résultats*

Dans le but d'identifier des pistes d'amélioration du jeu de règles PSIP, nous avons réalisé une étude de cohorte historique afin d'identifier les facteurs majeurs impliqués dans la majoration de l'INR sous AVK et donc du risque hémorragique, en pratique clinique, dans

l'hôpital d'étude. Il est important de souligner que cette étude ne vise pas à découvrir de nouveaux éléments susceptibles d'interagir avec les AVK, ces médicaments étant utilisés depuis de nombreuses années et les facteurs de risque de déséquilibre de l'INR étant largement étudiés. Nous ne sommes pas dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé où nous chercherions à mesurer des risques expérimentalement. Nous avons inclus dans nos analyses les facteurs de risque référencés dans la littérature<sup>[29,30,32,54]</sup>, avec pour objectif d'observer ceux qui sont les plus déterminants dans l'élévation de l'INR dans la population d'étude.

L'arbre de classification que nous avons réalisé permet de visualiser les probabilités conditionnelles de survenue d'une élévation de l'INR sous AVK. Le contexte infectieux, détecté par la prescription d'antibiotiques, apparaît comme le facteur de risque majeur de l'élévation de l'INR sous AVK dans notre population. Les deux facteurs les plus contributifs à l'effet étudié sont ensuite l'hypoalbuminémie, chez les patients ne présentant pas de syndrome infectieux, et l'hypoprotidémie chez les patients qui présentent un syndrome infectieux. Ces deux variables sont très voisines, nous retenons de cet arbre qu'il met en évidence l'importance du taux de protéines plasmatiques, auxquelles les AVK sont fortement liés, aussi bien en présence d'une infection qu'en son absence.

La régression logistique confirme la contribution majeure des variables mises en évidence par l'arbre de classification : l'infection détectée par l'administration d'antibiotiques quelle qu'en soit la classe thérapeutique, l'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie. Elle met en également en évidence la contribution majeure de l'existence d'un cancer, de la présence d'une insuffisance hépatique, et dans une moindre mesure une diminution du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min, de l'âge avancé et du sexe féminin.

Ces facteurs sont tous connus de la littérature<sup>[79,89,91-97]</sup>, bien que le sexe féminin soit associé à une élévation du risque hémorragique mais pas à des élévations de l'INR.

La problématique de l'infection est complexe, en effet de nombreux antibiotiques ont été rapportés comme potentiellement liés à des hémorragies sous AVK, ou au déséquilibre de l'INR<sup>[33,52,205]</sup>. Néanmoins la contribution du syndrome infectieux en lui-même peut être évoquée et il est difficile de faire la part entre la contribution du contexte infectieux et celle des antibiotiques<sup>[42]</sup>.

La difficulté liée aux régressions multiples en général et à la régression logistique en particulier, lorsqu'elles sont construites par une méthode pas à pas, est qu'il n'est pas possible

de tester toutes les interactions entre variables explicatives. Ceci peut amener à des difficultés d'interprétation en particulier lorsqu'il existe des dépendances fonctionnelles importantes entre les variables. Un exemple typique de situation à problèmes se retrouve lorsque plusieurs médicaments d'une classe thérapeutique sont des facteurs de risques, mais qu'un seul médicament de la même classe thérapeutique, lui, est aussi un facteur de risque, mais avec une taille d'effet moindre. Il est possible que ce médicament apparaisse à tort comme un facteur protecteur alors qu'en réalité, pris isolément, il s'agit d'un facteur de risque. Néanmoins lorsque le risque lié à la classe thérapeutique qui contient ce médicament a été pris en compte, ce médicament apparaît protecteur au sens où il ne fait que modérer le risque lié à la classe thérapeutique. Ainsi il est difficile d'interpréter la contribution des antibiotiques possédant une interaction directe avec les AVK, que nous avons testés conjointement à la variable « infection » détectée par la prescription d'un antibiotique. Il apparaît clairement que l'infection favorise le déséquilibre de l'INR de manière majeure, mais il est possible que cette variable ait masqué la contribution des classes thérapeutiques d'antibiotiques qui interagissent directement avec les AVK.

Ce problème ne se pose néanmoins pas dans les arbres de classification qui calculent d'emblée des probabilités conditionnelles. Dans notre étude, l'existence d'une infection traitée par antibiotiques quelle qu'en soit la classe thérapeutique a été testée et elle prend le dessus sur les variables correspondant aux classes d'antibiotiques les plus fréquemment évoquées dans la déstabilisation de l'INR. Les céphalosporines sont concurrentes au rang 1 de l'arbre de classification, loin derrière l'hypoalbuminémie et l'hypoprotidémie. Ceci pourrait laisser supposer que la contribution propre de l'infection n'est pas à négliger dans la déstabilisation de l'INR.

Une étude de cohorte prospective évaluant la contribution de nombreux paramètres dans la survenue d'une élévation de l'INR au-delà de 7 également montré un résultat similaire<sup>[206]</sup>. Un INR cible à 3,5 était le paramètre le plus associé à l'élévation de l'INR au-delà de 7 et l'administration d'antibiotiques quelle que soit la classe dans les 4 semaines précédant l'élévation de l'INR arrivait au second rang, avec un Odds Ratio de 6,2 [IC 95% 1.4-27.7].

L'insuffisance rénale même modérée apparaît comme un facteur de risque hémorragique dans de nombreuses études (paragraphe I.F.1). Plus spécifiquement sur la problématique de l'élévation de l'INR, Lindi et al.<sup>[102]</sup> ont montré que le risque d'élévation de ce paramètre au-delà de 4 est augmenté lors de l'existence d'une insuffisance rénale et dépend de sa gravité.

L'augmentation du risque d'élévation de l'INR au-delà de 4 est de 80% chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère par rapport à ceux ayant une insuffisance modérée.

De manière surprenante l'administration d'aspirine à faibles doses apparaît dans notre étude comme un facteur protecteur contre l'élévation de l'INR. L'interaction de l'aspirine avec les AVK est très bien connue et il est évident que nous ne pouvons pas remettre en cause la connaissance disponible à ce sujet. Dans cette étude identifiant des situations à risque en vie réelle (« population-based »), on ne peut exclure qu'une vigilance accrue du médecin permette d'aboutir à une diminution du risque empirique. Il est également envisageable que la prescription d'un antiagrégant plaquettaire soit le reflet d'un contexte clinique particulier (potentiellement le risque cardiovasculaire élevé) qui pourrait expliquer une plus grande vigilance de la part des soignants. Une étude des conditions de surveillance de l'INR dans le cadre de l'association d'aspirine et d'AVK en comparaison aux autres situations à risque permettrait de confirmer cette hypothèse.

Il apparaît clairement dans notre étude que les facteurs les plus contributifs à l'élévation de l'INR sont des terrains cliniques (cancer, infection, hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, insuffisance hépatique et insuffisance rénale). Aucun médicament responsable d'interaction médicamenteuse avec les AVK ne ressort significativement de la régression logistique réalisée, hormis l'aspirine à faibles doses qui laisse supposer que la vigilance vis-à-vis de cette molécule est réalisée de manière attentive. Les règles PSIP initiales de détection d'EIM liés aux AVK sont essentiellement basées sur des interactions médicamenteuses. Seuls les contextes cliniques « infection », « hypoalbuminémie » et « âge  $\geq 75$  ans » sont pris en compte dans ces règles. Dans la perspective de leur amélioration, avec pour objectif d'aider les médecins dans le suivi de leurs patients, il semble donc approprié de mettre l'accent sur les conditions cliniques à risque, notamment celles que nous avons observées dans ce travail.

#### b) *Limites*

Cette étude est basée sur la réutilisation de données issues des dossiers médicaux informatisés, elle est donc directement dépendante de la qualité des données enregistrées dans la base dont nous disposons et des choix que nous faisons pour détecter les éléments recherchés. Nous avons dans cette étude cherché à soigner la qualité des informations que nous souhaitons étudier de la manière à affiner le travail réalisé dans les étapes antérieures du projet PSIP, par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine pour identifier les insuffisances rénales, ou encore par la différenciation de la mise en place d'un traitement par amiodarone par rapport à un traitement déjà en place au long cours, ou encore par la



correction des incohérences de codage dans les tables. Des moyens d'affiner la détection des paramètres d'étude peuvent sans cesse être imaginés mais ils peuvent se heurter à des limitations techniques. Par exemple la détection d'une insuffisance hépatique aiguë pourrait être envisagée mais les caractéristiques de cet évènement sont très difficiles à détecter en pratique dans une approche automatisée. En effet les caractéristiques d'une insuffisance hépatique aiguë ne reposent pas seulement sur des critères biologiques mais aussi sur des critères cliniques, notamment l'encéphalopathie, très difficile à appréhender dans une démarche automatisée.

Il faut garder à l'esprit que l'élévation de l'INR en lien avec une cause identifiable avec certitude demeure un évènement rare. L'imputabilité des causes d'une règle à son effet relève d'une expertise complexe qui nécessite d'éliminer toutes les autres causes potentielles de l'effet indésirables observé, et d'évaluer la cohérence du déroulement chronologique des évènements, comme nous l'avons vu dans l'axe I de ce travail. L'enrichissement des règles par l'introduction de conditions permettant de mieux cibler les contextes cliniques à risque peut permettre d'améliorer la valeur prédictive positive de règles (VPP), mais il est difficilement envisageable d'obtenir des règles ayant des VPP extrêmes. Pour évaluer l'intérêt d'un tel remaniement, il faudrait les tester sur de nouvelles données. Ce travail n'a pas été réalisé à ce jour, il pourrait constituer une prochaine étape des travaux qui s'inscrivent dans la suite du projet PSIP.

### **3. Axe III : réutilisation de données pour aborder des problématiques d'assurance de la qualité des prescriptions d'anticoagulants**

Le premier axe de ce travail a montré que lorsque des règles de détection sont utilisées pour identifier des situations augmentant le risque hémorragique lié aux AVK, les évènements pouvant être reliés avec certitude à ces contextes à risque sont rares et l'interprétation des statistiques affichées par les ADE-Scorecards® doit être prudente et doit tenir compte de la valeur prédictive des règles.

Nous avons choisi d'étudier une nouvelle approche de l'utilisation des ADE-Scorecards®, orientée non plus sur la détection d'EIM et de contextes pouvant les expliquer, mais sur la détection de prescriptions potentiellement inappropriées. Cette approche s'affranchit de la problématique complexe de l'imputabilité d'une cause à un EIM. Nous étudions ici les pratiques médicales en regard de référentiels validés. Ce travail a été réalisé en collaboration avec les utilisateurs des ADE-Scorecards® du Centre Hospitalier de Denain.

a) *Les recommandations de prise en charge du risque thromboembolique dans la FA non valvulaire de la personne âgée sont-elles suivies ?*

(1) Discussion des résultats

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective pour évaluer le respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé et de la Société Européenne de Cardiologie dans la prévention des événements thromboemboliques dans la FA chez la personne âgée [141,143]. Les anticoagulants constituent le traitement de référence dans cette indication et doivent être prescrits systématiquement chez les personnes âgées de plus de 75 ans, à l'exception des cas de refus de l'anticoagulant par le patient et des cas de contre-indication absolue des anticoagulants. Pourtant dans notre étude, seulement 45 % des patients souffrant de FA ont reçu un anticoagulant oral. Ces résultats corroborent ceux d'autres études similaires réalisées en dehors de la France, dans lesquelles la prescription d'anticoagulants dans la fibrillation atriale chez la personne âgée est estimée entre 15 et 44% [146–150].

Nous n'avons pas considéré la prescription d'un antiagrégant plaquettaire seul comme inappropriée d'emblée, en raison de la possibilité, d'après les recommandations, d'en prescrire en cas de refus des anticoagulants par le patient. Nous ne pouvons pas vérifier si ce refus a bien eu lieu, nous envisageons donc l'hypothèse la plus favorable. Néanmoins il paraît peu probable que 31,2% des patients soient concernés. Malgré la prise en compte de cette hypothèse, le taux d'adéquation aux recommandations est de 47,8% [43,0 ; 52,6]. En effet, l'étude des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires montre que l'immense majorité des patients dont le risque hémorragique est faible (Score Has-bled < 3) reçoit de l'aspirine en monothérapie (86,7%), tandis que la Société Européenne de Cardiologie recommande une bithérapie par aspirine et clopidogrel dans cette situation. En effet l'efficacité de cette association est supérieure à l'aspirine seule, mais elle majore le risque hémorragique<sup>[145]</sup>, l'aspirine en monothérapie est donc réservée aux patients présentant un risque hémorragique élevé<sup>[141]</sup>. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé Française sont moins strictes que celles de la Société Européenne de Cardiologie au sujet de la prescription d'antiagrégants plaquettaires en bithérapie dans la fibrillation atriale<sup>[143]</sup>. En effet, elles ne recommandent pas clairement de renoncer à une monothérapie par l'aspirine dans le lorsque le risque hémorragique est faible mais précisent que cette monothérapie est moins efficace que la bithérapie par aspirine et clopidogrel et recommandent d'utiliser de préférence cette association. Si nous considérons qu'il n'est pas inapproprié de prescrire de l'aspirine en

monothérapie dans ce cas, le taux de conformité aux recommandations serait plus élevé. Néanmoins il ne représenterait pas une prise en charge totalement optimale du risque thrombotique, c'est la raison pour laquelle nous avons décidé de baser cette étude sur les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie.

L'ensemble de ces résultats témoigne de la réticence des médecins à prescrire des traitements pouvant majorer le risque hémorragique chez la personne âgée, que ce soit par la prescription d'anticoagulants oraux ou par la prescription d'une bithérapie d'antiagrégants plaquettaires.

Nous retrouvons par ailleurs un taux de 22,9% de patients âgés de plus de 75 ans et souffrant de FA qui ne reçoivent aucun traitement antithrombotique, ni par anticoagulants ni par antiagrégants plaquettaires. L'absence de traitement antithrombotique dans cette indication paraît difficile à justifier, une étude approfondie de ces cas pourrait permettre d'expliquer les raisons d'un tel choix. Une étude Suédoise a retrouvé une surmortalité ainsi que des taux de démence et de chutes plus élevés chez les patients ne recevant aucun traitement antithrombotique<sup>[207]</sup>. On peut supposer que ces patients soient des personnes en fin de vie, néanmoins d'autres explications entrent certainement en ligne de compte car il semble peu envisageable que près de 23 % des patients de notre étude soient en fin de vie.

De nombreuses études ont été réalisées pour identifier les raisons pour lesquelles les médecins hésitent à prescrire des anticoagulants dans la prévention du risque thromboembolique chez la personne âgée<sup>[208]</sup>. La raison principale évoquée par les médecins est le risque hémorragique élevé<sup>[209]</sup>. Un antécédent de saignement du patient ou une mauvaise expérience antérieure du prescripteur avec un anticoagulant (saignement majeur chez un de ses patients sous anticoagulant) influencent également la prescription d'anticoagulants<sup>[146,209]</sup>.

Le risque de chute apparaît également comme déterminant dans le choix de l'anticoagulation du patient<sup>[146,149,209-211]</sup>. En raison de ce risque, certains prescripteurs d'AVK envisagent un INR cible plus faible que la fourchette thérapeutique recommandée<sup>[146,149]</sup>.

Un âge avancé<sup>[209]</sup>, un risque de mauvaise observance<sup>[212]</sup> et certaines comorbidités telles que l'alcoolisme et le déclin cognitif<sup>[209]</sup>, qui rejoignent le risque d'inobservance thérapeutique, sont également évoqués dans la littérature.

Une étude a été réalisée avec pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de la prescription ou non d'anticoagulants dans la FA dans une population gériatrique<sup>[213]</sup>. Les scores CHADS<sub>2</sub> (risque thrombotique), Katz (activités de base de la vie quotidienne), et Lawton (évaluation de l'autonomie) ont été calculés, le statut cognitif ainsi que le risque de chutes et le statut

nutritionnel ont été recueillis. Aucune différence significative n'a été observée sur ces paramètres entre les groupes ayant reçu un anticoagulant par rapport à ceux n'en ayant pas reçu.

En 2011, Pugh et al.<sup>[209]</sup> ont réalisé une revue des études interrogeant les médecins sur les raisons pour lesquelles ils pouvaient renoncer à prescrire un anticoagulant. Cette revue a référencé 19 études dans lesquelles ces justifications ont été classées par ordre d'importance estimée par les médecins. La première raison est le risque hémorragique, suivi du risque de chute puis de l'âge avancé et enfin le risque de non observance.

Cette problématique de sous-prescription d'anticoagulants chez la personne âgée existe depuis de nombreuses années et la plupart des études sont réalisées sur les AVK. Ainsi l'absence de laboratoire d'analyses médicales à proximité du domicile pour la réalisation du suivi de l'INR est évoquée dans la littérature<sup>[214]</sup>, de même que les difficultés à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique<sup>[146,148,215,216]</sup>.

Enfin, les raisons du refus par un patient du traitement anticoagulant ont été explorées et mettent en valeur l'importance cruciale de l'information apportée au patient. En effet il apparaît que les patients mieux informés acceptent plus volontiers le traitement anticoagulant et acceptent un rapport bénéfice/risque plus faible que les médecins<sup>[217-219]</sup>.

Les freins à la prescription d'anticoagulants dans la FA chez la personne âgée sont donc nombreux. Les inquiétudes des médecins vis-à-vis des anticoagulants chez la personne âgée s'appuient sur des arguments pertinents (risque de chute, risque de mauvaise observance) ou moins pertinents (chez les patients âgés la balance bénéfice/risque de l'anticoagulation reste favorable). L'alternative des antiagrégants plaquettaires est souvent choisie dans les situations dans lesquelles les médecins hésitent à prescrire des anticoagulants. Pourtant il est désormais admis que les antiagrégants plaquettaires présentent un risque hémorragique très proche de celui des AVK pour une efficacité bien moins importante<sup>[141]</sup>. Ces décisions peuvent résulter d'une connaissance insuffisante de la littérature ou des recommandations. Dans ce contexte un outil capable de présenter rapidement et de manière synthétique une problématique de qualité des prescriptions en regard des recommandations peut s'avérer d'une grande aide. Ainsi l'outil ADE-Scorecards® peut accompagner de manière efficace une démarche globale d'assurance de la qualité des soins

## (2) Limites

Dans cette étude, nous avons fait le choix de ne pas prendre en compte la prescription d'aspirine dans le calcul du score HAS-BLED. En effet la décision de prescrire un AAP lorsque le patient refuse les anticoagulants doit se faire en fonction de ce score, nous supposons donc qu'il est calculé avant l'introduction de l'AAP. Néanmoins on pourrait envisager que l'AAP soit compté dans le score pour tenir compte du risque hémorragique après introduction du traitement. Si tel était le cas, les patients pour lesquels nous avons calculé un score has-bleed de 2 auraient alors un score de 3. Ceux d'entre eux qui reçoivent de l'aspirine en monothérapie basculeraient alors de la catégorie « non conforme aux recommandations » à la catégorie « conforme aux recommandations ». Néanmoins seuls 46 patients sont concernés, le taux de conformité aux recommandations serait alors de 58,4% en supposant que l'AAP a bien été prescrit en raison du refus des anticoagulants par le patient. Ce chiffre témoigne toujours de la problématique importante autour du traitement antithrombotique dans la FA. Le taux très élevé de monothérapie à l'aspirine semble plutôt témoigner d'une crainte du risque hémorragique.

## (3) Perspectives

Ces travaux sont actuellement poursuivis dans le cadre d'un projet financé par la Fondation de la Recherche Médicale. Ce projet a pour objet de développer les outils de fouille de données associés aux ADE-Scorecards® dans une démarche d'étude des prescriptions inappropriées chez la personne âgée. Une thèse de médecine générale est actuellement en cours. Son objectif est de décrire la thérapeutique antithrombotique telle que présentée dans ces travaux, mais sur une période d'étude s'étendant de 2008 à 2013. Dans ces travaux, l'existence d'une indication formelle aux antiagrégants plaquettaires est explorée de manière à mieux définir les prescriptions inappropriées chez les patients recevant des AAP seuls ou lorsque les AAP sont maintenus en association avec les anticoagulants. La détection des variables étudiées est par ailleurs affinée par une recherche systématique des codes CIM10 employés dans des études similaires et par l'emploi des codes de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

b) *Les anticoagulants oraux directs sont-ils utilisés selon les recommandations ?*

(1) Discussion des résultats

Les anticoagulants oraux directs ont commencé à arriver sur le marché en 2008. Contrairement aux antivitamines K ils ne nécessitent pas d'adaptation posologique assistée par un suivi biologique. Cette facilité d'utilisation a éveillé à la fois l'intérêt et la méfiance de la communauté médicale. En effet les études cliniques ont montré que ces molécules induisent un risque hémorragique peu différent de celui des AVK, mais contrairement à ceux-ci ils n'ont pas d'antidote (cf I.F.2). Ces molécules font l'objet d'une surveillance renforcée.

Nous avons réalisé une étude du bon usage des AOD. Nous avons pour cela utilisé l'outil de requêtes du projet PSIP afin de détecter les prescriptions d'AOD. L'outil de revue de cas « Expert-Explorer » associé aux ADE-Scorecards® nous a permis de revoir les séjours détectés.

L'analyse de ces séjours a montré que 31,4% des patients recevant du rivaroxaban et 15% des patients recevant du dabigatran les reçoivent à des doses qui ne correspondent pas aux recommandations de la HAS et de leurs RCP. Les surdosages en AOD sont rares (3 cas), et semblent être des événements fortuits. En revanche les sous-dosages sont plus fréquents (87,5% des posologies inadaptées observées) et certains schémas semblent récurrents. En effet certains types d'adaptations de posologie injustifiée sont retrouvés fréquemment dans des contextes similaires : il s'agit de la réduction de dose journalière de dabigatran par deux et de la réduction de la dose de rivaroxaban à 15mg ou 10mg par jour dans la prévention des événements thromboemboliques dans la fibrillation atriale. Les patients concernés par ces réductions inadaptées de dose n'ont pas un score de risque hémorragique plus élevé que la moyenne des patients souffrant de FA de l'étude, en revanche ils sont significativement plus âgés que les autres patients de l'étude. Ces résultats rejoignent la problématique de la méfiance des médecins vis-à-vis de l'anticoagulation de la personne âgée développée dans la partie précédente (cf paragraphe IV.B.3.a).

Nous notons par ailleurs que les posologies recommandées de rivaroxaban semblent plus mal connues que celles du dabigatran, avec un taux d'erreur de posologie deux fois plus élevé.

Nous avons également relevé quelques cas dans lesquels les conditions de prescription des AOD ne suivent pas les recommandations. Trois patients dans cette étude possèdent une prothèse valvulaire. Les AOD ne possèdent pas d'AMM dans la prise en charge du risque

thromboembolique chez les patients porteurs de prothèse valvulaire nécessitant une anticoagulation.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant observé l'adéquation des posologies des AOD employées en pratique aux recommandations. L'assurance maladie française a réalisé une étude basée sur les données du dernier trimestre 2012 du SNIIRAM et du PMSI analysant les caractéristiques des patients recevant des AOD<sup>[119]</sup>. Dans cette étude, l'assurance maladie observe un taux de 15% des patients sous AOD recevant des antiagrégants plaquettaires et 21% des patients recevant de l'amiodarone. Nous en observons respectivement 28,7% et 38,3% au centre hospitalier de Denain. Ces situations ne constituent pas des contre-indications formelles à l'emploi des AOD mais révèlent des situations dans lesquelles le risque hémorragique est majoré, et soulèvent la question du risque lié à l'utilisation de ces molécules dont on ne peut pas contrôler biologiquement l'effet ni traiter le surdosage par un antidote.

Cette étude montre l'intérêt crucial du rappel des recommandations et de la formation continue au sein des hôpitaux. La retenue des soignants vis-à-vis du risque hémorragique lié aux AOD est compréhensible, mais il est important de souligner que le sousdosage en anticoagulants expose le patient à un risque d'inefficacité du traitement, potentiellement à l'origine d'événements indésirables thrombotiques tout aussi dangereux que les hémorragies.

Ces résultats ont fait l'objet d'une discussion avec les cardiologues du Centre Hospitalier de Denain et une réunion de bilan sur les recommandations de bon usage des AOD est prévue avec l'ensemble des médecins et des pharmaciens partenaires du projet PSIP-EVAL lors de la prochaine réunion de concertation dans les prochains mois.

## (2) Limites

Aucune adaptation de dose n'est recommandée en fonction du poids des patients dans les RCP des AOD. Néanmoins la Haute Autorité de Santé recommande d'éviter de les prescrire chez les patients de moins de 60 kg, par manque de données cliniques et en raison de l'impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation<sup>[74]</sup>. L'exploration de cette donnée ne permettrait pas de justifier les diminutions de posologies observées, néanmoins elle pourrait constituer un argument pour expliquer les raisons pour lesquelles les médecins adoptent cette attitude. L'extraction des données dites « de pancarte » est l'un des axes de développement actuel des aspects techniques du projet, et la prise en compte du paramètre « poids » pourrait être rendue possible dans un futur proche.

#### 4. Limites communes aux 3 axes

##### a) *Difficulté de prise en compte des posologies*

Les posologies des médicaments ne sont pas prises en compte dans les algorithmes de requête développés au cours du projet PSIP. La possibilité d'introduire des conditions liées à ce paramètre dans les requêtes pourrait constituer une évolution du projet. Cette amélioration pourrait servir les différentes approches de l'utilisation des ADE-Scorecards®, que cela soit comme outil d'étude des EIM ou comme outil d'étude de la qualité des prescriptions. En effet l'information existe et est disponible dans les tables des médicaments, ce qui a permis la réalisation des travaux sur bon usage des AOD présentés dans ce mémoire. Il est donc tout à fait possible de recueillir des informations sur les posologies, néanmoins il s'agit d'un travail complexe qui pourrait appeler en lui-même un autre projet de recherche.

En effet la création de règles indiquant si les posologies sont correctes implique une approche de la pharmacocinétique des médicaments, qui est étroitement liée à de nombreux facteurs tels que la fonction rénale et la fonction hépatique notamment. Elle implique également la détection de toute co-prescription demandant des adaptations posologiques. La notion de posologie adaptée ainsi est un paramètre plurifactoriel et qui dépend également des recommandations, qui peuvent évoluer, impliquant une mise à jour régulière des conditions des règles. Ces paramètres sont difficiles à évaluer dans une approche a posteriori basée sur des données enregistrées.

##### b) *Score Has-bled*

Le score HAS-BLED a été calculé plusieurs fois au cours de ces travaux. Il pourrait être affecté par des problèmes de qualité des données et par le fait que nous avons dû l'adapter à une démarche de fouille automatisée de données. En effet dans ce score, l'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg, mais nous ne disposons pas des données « de pancarte » au moment où a été réalisée l'étude. L'extraction de ce type de données est actuellement étudiée. Pour définir une hypertension artérielle dans ce score, nous avons donc utilisé la mention de cette pathologie dans les diagnostics codés en CIM10. Cela pourrait avoir surestimé le risque hémorragique, en effet par cette méthode nous comptons un point dans le score pour tous les patients dont l'hypertension artérielle est bien équilibrée sous traitement.

Le score has-bled est initialement conçu pour évaluer le risque hémorragique sous AVK. Il est utilisé en soutien de la prise de décision thérapeutique dans le traitement de la fibrillation



atriale. Nous l'avons néanmoins utilisé dans l'étude de bon usage des AOD pour évaluer le risque hémorragique des patients souffrant de FA, afin d'identifier les situations qui pourraient expliquer la raison de certaines réductions inappropriées des posologies. Nous avons fait ce choix parce que les éléments pris en compte dans ce score en font un bon indicateur même dans ce contexte et son usage a été extrapolé aux AOD<sup>[220]</sup>. Il est par ailleurs techniquement adapté à un calcul automatisé sur nos bases de données. Néanmoins nous travaillons sur une base de ce score « moins un point » puisque l'un des items de ce score est l'instabilité de l'INR, que nous ne comptons jamais. Ceci pourrait avoir sous-estimé le score.

### c) *Qualité des données*

La qualité des données est une question cruciale pour une approche automatisée de la recherche d'EIM et de prescriptions inappropriées. Une qualité insuffisante de données peut limiter considérablement la fiabilité des résultats observés, c'est pourquoi une très grande importance a été accordée au contrôle de leur qualité au cours du projet PSIP et au cours de ces travaux.

Dans l'hôpital d'étude, le codage des diagnostics est réalisé directement par le département de l'information médicale. Pour la même qualité de détection dans un autre site, la même attention au codage de données serait nécessaire.

Nous ne détectons que les informations saisies sous forme codée. Les informations en texte libre, comme les commentaires des médecins et des pharmaciens ou les transmissions des infirmiers ont également été recueillies, mais elles n'ont pas été utilisées pour détecter les EIM dans cette partie du projet. Les courriers de sortie et les compte-rendus d'actes médicaux sont néanmoins affichés dans l'outil de revue « Expert-Explorer » des ADE-Scorecards® et permettent de compléter les données extraites de manière automatisée.

Nous utilisons les informations diagnostiques codées via la classification CIM10. Les diagnostics ne sont pas datés et ne peuvent pas entrer dans les conditions chronologiques incluses dans les règles. Pour la détection d'événements aigus nous avons créé des variables basées sur les codes CIM10 (saignements par exemple) mais une revue des courriers de sortie s'est imposée pour vérifier la chronologie des événements.

Certaines données comme le poids ou la clairance de la créatinine du patient ne sont pas ou rarement indiqués dans les données qui ont été recueillies dans cette étude et ne peuvent être utilisés dans les règles. Pour cette raison nous avons évalué le débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD dans les études réalisées.

d) *Absence d'intégration des règles/requêtes dans le logiciel de prescription médicamenteuse*

Pour une efficacité optimale des informations délivrées par les ADE-Scorecards, elles pourraient être intégrées dans le système de prescription informatisée, de manière à ce qu'elles surviennent automatiquement au moment de la prescription. Cela permettrait d'éviter aux utilisateurs de devoir faire la démarche de consulter ce support. Néanmoins notre objectif n'est pas de réaliser un système d'aide à la décision mais de soutenir une démarche d'assurance de la qualité. Une telle démarche implique une réflexion pluridisciplinaire sur les thématiques à aborder en collaboration avec l'équipe de qualité et la mise en place de démarches ciblées pour corriger les problèmes mis en lumière. Ainsi, l'absence d'intégration de ces données dans un système d'aide à la décision ne constitue pas un handicap majeur dans l'utilisation que nous faisons de l'outil ADE-Scorecards®.

## C. Conclusion et perspectives de recherche

Dans ce travail, nous explorons plusieurs manières d'aborder la réutilisation de données médico-administratives informatisées pour accompagner une démarche d'amélioration de la qualité des soins. Dans le premier axe de ces travaux nous avons montré que le système d'aide à la décision à base de règles développé au cours du projet PSIP permet de caractériser les facteurs impliqués dans les surdosages en AVK avec une bonne sensibilité mais avec une faible valeur prédictive positive. Le second axe a montré que l'on pouvait utiliser ces données à des fins exploratoires pour identifier les facteurs liés à l'élévation de l'INR chez les patients recevant des AVK en pratique réelle, sur un nombre important de sujets. Les résultats de cette étude mettent en valeur l'importance du contexte clinique. Enfin dans la troisième approche, nous avons montré que les systèmes à base de règles peuvent aussi être utilisés pour identifier des prescriptions inappropriées à des fins d'amélioration de la qualité des soins. Cette troisième approche est devenue l'axe majeur de développement de l'outil ADE-Scorecards® aujourd'hui, au travers d'un projet de recherche financé par la Fédération de la Recherche Médicale, visant à explorer les prescriptions inappropriées chez la personne âgée. Dans le cadre de ce projet, quatre travaux ont été initiés en parallèle et font l'objet de quatre thèses d'exercice de médecine. La première étude évalue les prescriptions d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires chez la personne âgée. La seconde étude a pour objectif de quantifier les prescriptions d'anticholinergiques forts chez la personne âgée et ses conséquences en termes de iatrogénie. La troisième étude porte sur la prescription de psychotropes chez la personne âgée et enfin la quatrième étude évalue les prescriptions d'antalgiques, notamment de tramadol, chez le sujet âgé. Ces quatre travaux sont sur le point d'être publiés et plusieurs autres projets d'étude sont en cours de préparation et feront également l'objet de thèses d'exercice de médecine.

## V. Liste des communications

### Publications indexées PUBMED

**Ferret L**, Luyckx M, Ficheur G, Chazard E, Beuscart R. Evaluation of a Computer Application for Retrospective Detection of Vitamin K Antagonist treatment imbalance. Accepté dans le journal patient Safety

**Ferret L**, Beuscart JB, Ficheur G, Beuscart R, Luyckx M, Chazard E. Evaluation of compliance with recommendations of prevention of thromboembolism in atrial fibrillation in the elderly, by data reuse of electronic health records. Accepté au congrès MIE, 2015.\*

Jung M, Hoerbst A, Hackl WO, Kirrane F, Borbolla D, Jaspers MW, Oertle M, Koutkias V, **Ferret L**, Massari P, Lawton K, Riedmann D, Darmoni S, Maglaveras N, Lovis C, Ammenwerth E. Attitude of physicians towards automatic alerting in computerized physician order entry systems. A comparative international survey. *Methods Inf Med*. 2013;52(2):99-108.

**Ferret L**, Luyckx M, Merlin B, Ficheur G, Chazard E, Beuscart R. Evaluation of a computerized tool allowing retrospective detection of potential vitamin K antagonist overdoses in complex contexts. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:553-6.\*

Chazard E, Luyckx M, Beuscart JB, **Ferret L**, Beuscart R. Routine use of the "ADE scorecards", an application for automated ADE detection in a general hospital. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:308-12.\*

Ficheur G, Chazard E, Merlin B, **Ferret L**, Luyckx M, Beuscart R. Supervised analysis of drug prescription sequences. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:293-7.\*

Jung M, Riedmann D, Hackl WO, Hoerbst A, Jaspers MW, **Ferret L**, Lawton K, Ammenwerth E. Physicians' perceptions on the usefulness of contextual information for prioritizing and presenting alerts in Computerized Physician Order Entry systems. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012 Oct 2;12:111. doi: 10.1186/1472-6947-12-111.

Chazard E, Băceanu A, **Ferret L**, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform*. 2011;166:169-79.\*

### **Communications orales**

Les publications marquées d'une astérisque ci-dessus ont donné lieu à des communications orales lors de congrès internationaux.

### **Communications affichées**

**Ferret L**, Beuscart JB, Ficheur G, Perichon R, Beuscart R. Quality assurance: automatic detection of inappropriate prescriptions in the elderly. *Stud Health Technol Inform.* 2014;205:1230.

**Ferret L**, Merlin B, Luyckx M, Beuscart R. Contextualisation of tools for automatic detection and description of adverse drug events. Congrès de la société européenne de pharmacie Clinique (ESCP), 2012.

## VI. Références

1. World Health Organization. Anatomical and Therapeutical Classification [Internet]. [cité 2015 avr 9];Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
2. Le Dévic N. Committee of experts on management of safety in health care (SPSQS)/Expert group on safe medication practices. Glossary of items related to patient and medication safety. [cité 2013 août 29];Available from: <http://cpme.dyndns.org:591/database/2006/Info.2006-086.enonly.pdf>
3. America C on Q of HC in, Medicine I of. To Err Is Human: Building a Safer Health System. National Academies Press; 2000.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA J Am Med Assoc 1995;274(1):29-34.
5. Article R. 5121-153 du Code français de la santé publique, décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance. 2004.
6. European Commission. (2001). Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L, 311(28.11), 2001.
7. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. Qual Saf Health Care 2004;13(4):306-14.
8. Commissioner O of the. Reporting Serious Problems to FDA - What is a Serious Adverse Event? [Internet]. [cité 2013 sept 16];Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>
9. UMC. The WHO Adverse Reaction Terminology -WHO-ART.
10. MedDRA [Internet]. [cité 2013 sept 16];Available from: <http://www.meddra.org/>
11. HAS. Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008 [cité 2015 avr 25];Available from: [http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Surdosage\\_avk\\_recommandations.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Surdosage_avk_recommandations.pdf)
12. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? The Lancet 14;370(9582):173-84.
13. Institute of Medicine (US). Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. National Academy Press. 2001;

14. Pelissier A, Rajabo Y. [Physiology of hemostasis]. Actual Odontostomatol (Paris) 1989;42(166):259-86.
15. Verdy E. [Hemostasis and tests used to investigate it]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol 1997;7(2):320-5.
16. Allain P. Pharmacologie, les médicaments. 3e édition. CDM; 2000.
17. Boneu B, Cazenave JP. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims: Boehringer Ingelheim; 1997.
18. Guillin L. Hématologie. La coagulation et les tests qui l'explorent. Elipses, Paris; 1994.
19. Richard B. Physiologie de la coagulation [Internet]. 2013;Available from: [http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M1/UE8/cours/2012/UE8b/Richard-Courscoag\\_2013.pdf](http://b2pcr-esi.bcpp.master.univ-paris-diderot.fr/M1/UE8/cours/2012/UE8b/Richard-Courscoag_2013.pdf)
20. Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. Réanimation 2002;11(5):341-8.
21. Dam H, Schönheyder F. A deficiency disease in chicks resembling scurvy. Biochem J 1934;28(4):1355-9.
22. Dam H, Schønheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin K. Biochem J 1936;30(5):897-901.
23. Shearer M, A B, M K. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. J Nutr 1996;126(4 Suppl):1181S - 6S.
24. Duggan P, Cashman KD, Flynn A, Bolton-Smith C, Kiely M. Phylloquinone (vitamin K1) intakes and food sources in 18-64-year-old Irish adults. Br J Nutr 2004;92(01):151-8.
25. Tribout B, Lenoir F, Gras V, Rumpala C, Andrejak M. Résistances acquises aux antivitamines K, mauvais équilibre sous anticoagulants oraux: rôle des apports alimentaires en vitamine K. Angéiologie 2001;53(3):39-48.
26. Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter-et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Hématologie 2006;12(6):389-99.
27. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost 2005;3(8):1873-8.
28. Le Bonniec B. La cible de la warfarine identifiée. MS Médecine Sci 2004;20(5):512-4.
29. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit PREVISCAN 20 mg (fluindione) [Internet]. [cité 2015 févr 23];Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>

30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit COUMADINE 2 mg (warfarine) [Internet]. [cité 2015 févr 23];Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
31. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit MINISINTROM 1mg (acénocoumarol) [Internet]. [cité 2015 févr 23];Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
32. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Résumé des Caractéristiques du Produit SINTROM 4mg (acénocoumarol) [Internet]. [cité 2015 févr 23];Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
33. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin k antagonists\*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133(6\_suppl):160S - 198S.
34. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). J Thromb Thrombolysis 2007;23(2):83-91.
35. ANSM. Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013.
36. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Schéma commun des antivitamines K (AVK) [Internet]. 2008;Available from: [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf)
37. Kaminsky LS, Zhang Z-Y. Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacol Ther 1997;73(1):67-74.
38. Ufer DM. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists. Clin Pharmacokinet 2012;44(12):1227-46.
39. Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, Eap CB, Ganey VS. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. J Clin Pharm Ther 2007;32(6):641-9.
40. Lorient M-A, Beaune P. [Pharmacogenetics of oral anticoagulants: individualized drug treatment for more efficacy and safety]. Rev Prat 2007;57(12):1281-6.
41. Mentré F, Poussat F, Comets E, Plaud B, Diquet B, Montalescot G, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. Clin Pharmacol Ther 1998;63(1):64-78.
42. Stockley I. Stockley's drug interactions. 10th éd. Pharmaceutical press; 2013.



43. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet D-A, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005;106(1):135-40.
44. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo L, et al. Association between cyp2c9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287(13):1690-8.
45. Limdi NA, Beasley TM, Crowley MR, Goldstein JA, Rieder MJ, Flockhart DA, et al. VKORC1 polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1445-58.
46. Pavani A, Naushad SM, Stanley BA, Kamakshi RG, Abinaya K, Amaresh Rao M, et al. Mechanistic insights into the effect of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 variants on the 7-hydroxylation of warfarin. *Pharmacogenomics* 2015;16(4):393-400.
47. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Büller HR. A C1173T Dimorphism in the VKORC1 Gene Determines Coumarin Sensitivity and Bleeding Risk. *PLoS Med* [Internet] 2005 [cité 2015 avr 25];2(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1251635/>
48. Harrington DJ, Gorska R, Wheeler R, Davidson S, Murden S, Morse C, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin is associated with nucleotide substitutions in VKORC1. *J Thromb Haemost JTH* 2008;6(10):1663-70.
49. Limdi N, McGwin G, Goldstein J, Beasley T, Arnett D, Adler B, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T Genotype on the Risk of Hemorrhagic Complications in African-American and European-American Patients on Warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):312-21.
50. Becquemont L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(10):953-60.
51. Moreau C, Siguret V, Lorient M-A. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui: un débat ouvert. *Rev Médecine Interne* 2010;31(5):361-8.
52. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1095-106.
53. Martindale. The Complete Drug Reference. 36th éd. The Pharmaceutical Press; 2009.
54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2014; Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf)
55. Sconce EA, Khan TI, Daly AK, Wynne HA, Kamali F. The impact of simvastatin on warfarin disposition and dose requirements. *J Thromb Haemost* 2006;4(6):1422-4.
56. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(6):525-38.

57. Santos PCJL, Soares RAG, Strunz CMC, Grinberg M, Ferreira JFM, Cesar LAM, et al. Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. *J Manag Care Pharm* 2014;20(4):376-81.
58. Hochman R, Clark J, Rolla A, Thomas S, Kaldany A, D'Elia JA. Bleeding in patients with infections: Are antibiotics helping or hurting? *Arch Intern Med* 1982;142(8):1440-2.
59. Eschenauer G, Collins CD, Regal RE. Azithromycin-Warfarin Interaction: Are We Fishing with a Red Herring? *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2005;25(4):630-1.
60. Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of Oral Corticosteroids on Chronic Warfarin Therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40(12):2101-6.
61. Kaufman M. Treatment of multiple sclerosis with high-dose corticosteroids may prolong the prothrombin time to dangerous levels in patients taking warfarin. *Mult Scler* 1997;3(4):248-9.
62. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Sevin O, Wechsler B, Cacoub P, et al. Potentiation of Vitamin K Antagonists by High-Dose Intravenous Methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000;132(8):631-5.
63. Ozsoylu S, Strauss HS, Diamond LK. Effects of Corticosteroids on Coagulation of the Blood. *Nature* 1962;195(4847):1214-5.
64. HAS. Cardiopathies valvulaires et congénitales graves chez l'adulte. 2009;
65. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *OptionBio* 2008;(420):17.
66. ANSM. Les anticoagulants en France : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014;
67. ANSM. Bulletin de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé n°60 [Internet]. 2014;Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/11aefb474d7dc8fd3d0ebb6af79dbfbf.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/11aefb474d7dc8fd3d0ebb6af79dbfbf.pdf)
68. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thériaque [Internet]. [cité 2015 avr 9];Available from: <http://www.theriaque.org>
69. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(16):1413-25.
70. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107(5):985-97.

71. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity: *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27.
72. Huisman MV, Lip GYH, Diener H-C, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice: *Thromb Haemost* 2012;107(5):838-47.
73. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1263-71.
74. Haute Autorité de Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) [Internet]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf)
75. Haute Autorité de Santé. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux [Internet]. [cité 2015 avr 23]; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1700943/fr/point-sur-lutilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1700943/fr/point-sur-lutilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux)
76. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320(7241):1036.
77. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K [Internet]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
78. Michel P, Quenon J., Djihoud A, Tricaud-Vialle S, De Sarasqueta A. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. 2004;
79. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment\*: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *CHEST J* 2008;133(6\_suppl):257S - 298S.
80. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):893-900.
81. Gruel Y, Maakaroun A. Accidents des anticoagulants. *Rev Prat* 2002;52(17):1929-35.
82. Boneu B, Léger P. [Oral anticoagulant treatment: practical aspects and significance of anticoagulant clinics]. *Ann Cardiol Angéiologie* 2002;51(3):164-8.

83. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449-57.
84. Tremey B, Pernod G, Sié P. Hémorragies spontanées ou traumatiques. *Sang Thromb Vaiss* 2008;20(7):69-83.
85. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007;68(2):116-21.
86. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-52.
87. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349(11):1019-26.
88. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation\*: A systematic review and metaanalysis. *CHEST J* 2004;126(6):1938-45.
89. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The Lancet* 1996;348(9025):423-8.
90. AFSSaPS. Schéma commun antivitamines K (AVK) [Internet]. 2008;Available from: [http://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeb448.pdf)
91. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin \*. *Am J Med* 1998;105(2):91-9.
92. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111(9):4471-6.
93. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation: A Multicenter Study. *Ann Intern Med* 1993;118(7):511-20.
94. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999;107(5):414-24.
95. Landefeld CS, Goldman OL. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87(2):144-52.

96. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and Thromboembolism During Anticoagulant Therapy: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70(8):725-33.
97. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients\*. *Chest* 2006;130(5):1390-6.
98. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
99. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151(3):713-9.
100. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000;93(8):513-21.
101. Hylek EM, Singer DE. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Outpatients Taking Warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120(11):897-902.
102. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):912-21.
103. McMahan DDA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13(5):311-6.
104. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly : A nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(4):470-8.
105. Debray M, Pautas E, Couturier P, Franco A, Siguret V. [Oral anticoagulants in the elderly]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2003;24(2):107-17.
106. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95(3):315-28.
107. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2009;30(7):592-601.
108. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the Anticoagulant Response to Warfarin Therapy. *Ann Intern Med* 1992;116(11):901-4.
109. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.

110. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
111. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *ASH Annu Meet Abstr* 2011;118(21):205.
112. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
113. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.
114. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
115. R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B. Brenner, H.R. Büller, H. Decousus, A.S. Gallus, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
116. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
117. Uchino K. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(5):397.
118. Artang R, Rome E, Nielsen JD, Vidaillet HJ. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1973-9.
119. Billionnet C, Maura G, Ricordeau P, Weill A, Alla F. Patients initiant un traitement par nouveaux anticoagulants oraux et en situation de risque hémorragique en France au dernier trimestre 2012 : étude d'utilisation sur les données du Sniiram-PMSI.
120. Haute Autorité de Santé. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité [Internet]. 2015 [cité 2015 avr 17];Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-daction-directe-nont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008955/fr/les-naco-anticoagulants-daction-directe-nont-pas-tous-demontre-la-meme-efficacite)
121. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86(5):516-21.
122. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA J Am Med Assoc* 2001;285(18):2370-5.
123. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévert F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international

- epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104(2):115-24.
124. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 2006;114(2):119-25.
  125. Heeringa J, Kuip DAM van der, Hofman A, Kors JA, Herpen G van, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949-53.
  126. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1534-9.
  127. Lip GYH, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;379(9816):648-61.
  128. Curtis AB. Update on the Clinical Management of Atrial Fibrillation: Guidelines and Beyond. *Postgrad Med* 2011;123(6):7-20.
  129. Petersen P, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen E, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *The Lancet* 1999;353(9131):175-9.
  130. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(2):349-55.
  131. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327(20):1406-12.
  132. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
  133. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
  134. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
  135. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6(11):981-93.

136. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med 1997;157(11):1237-40.
137. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. Jama 2002;288(19):2441-8.
138. Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(3):209-16.
139. Mant J, Hobbs FR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. The Lancet 2007;370(9586):493-503.
140. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137(2):263-72.
141. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;33(21):2719-47.
142. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;364(9):806-17.
143. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins- Fibrillation atriale [Internet]. [cité 2014 nov 18];Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide\\_pds\\_fibrillation\\_atriale\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf)
144. Edito Fibrillation atriale - Décembre 2013 — Site de la Societe Francaise de Cardiologie [Internet]. [cité 2014 nov 20];Available from: <http://www.sfcadio.fr/documents/recommandations/edito-fibrillation-atriale-decembre-2013/view?searchterm=fibrillation>
145. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360(20):2066-78.
146. Beyth RJ, Antani MR, Covinsky KE, Miller DG, Chren MM, Quinn LM, et al. Why isn't warfarin prescribed to patients with nonrheumatic atrial fibrillation? J Gen Intern Med 1996;11(12):721-8.



147. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachashvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke J Cereb Circ* 2000;31(6):1217-22.
148. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286-92.
149. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin Use Among Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 1997;28(12):2382-9.
150. Albers GW, Yim JM, Belew KM, Bittar N, Hattemer CR, Phillips BG, et al. Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996;156(20):2311-6.
151. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1825-32.
152. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):725-31.
153. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46(2):72-83.
154. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing* 2007;36(6):632-8.
155. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate Medication is a Major Cause of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients. *Age Ageing* 1992;21(4):294-300.
156. Lau DT, Kasper JD, Potter DB, Lyles A, Bennett RG. HOspitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165(1):68-74.
157. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109(2):87-94.
158. Klarin DI, Wimo A, Fastbom J. The Association of Inappropriate Drug Use with Hospitalisation and Mortality. *Drugs Aging* 2005;22(1):69-82.
159. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
160. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.

161. Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA J Am Med Assoc* 1994;272(4):292-6.
162. Dhall J, Larrat EP, Lapane KL. Use of Potentially Inappropriate Drugs in Nursing Homes. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2002;22(1):88-96.
163. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med* 1997;25(8):1289-97.
164. Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, Bates DW. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *J Biomed Inform* 2003;36(1-2):131-43.
165. Brennan TA, Localio AR, Leape LL, Laird NM, Peterson L, Hiatt HH, et al. Identification of adverse events occurring during hospitalization. A cross-sectional study of litigation, quality assurance, and medical records at two teaching hospitals. *Ann Intern Med* 1990;112(3):221-6.
166. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):221-6.
167. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated Surveillance for Adverse Drug Events at a Community Hospital and an Academic Medical Center. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(4):372-7.
168. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health Aff (Millwood)* 2011;30(4):581-9.
169. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) [Internet]. [cité 2015 janv 25];Available from: <http://www.ihl.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx>
170. Rodriguez EM, Staffa JA, Graham DJ. The role of databases in drug postmarketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(5):407-10.
171. Meyboom DRHB, Lindquist M, Egberts ACG, Edwards IR. Signal Selection and Follow-Up in Pharmacovigilance. *Drug Saf* 2012;25(6):459-65.
172. Chazard E, Merlin B, Ficheur G, Sarfati J-C, PSIP Consortium, Beuscart R. Detection of adverse drug events: proposal of a data model. *Stud Health Technol Inform* 2009;148:63-74.
173. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58(4):323-37.
174. Persell SD, Kaiser D, Dolan NC, Andrews B, Levi S, Khandekar J, et al. Changes in performance after implementation of a multifaceted electronic-health-record-based quality improvement system. *Med Care* 2011;49(2):117-25.

175. Persell SD, Wright JM, Thompson JA, Kmetik KS, Baker DW. Assessing the validity of national quality measures for coronary artery disease using an electronic health record. *Arch Intern Med* 2006;166(20):2272-7.
176. Pérez-Cuevas R, Doubova SV, Suarez-Ortega M, Law M, Pande AH, Escobedo J, et al. Evaluating quality of care for patients with type 2 diabetes using electronic health record information in Mexico. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12(1):50.
177. Tang PC, Ralston M, Arrigotti MF, Qureshi L, Graham J. Comparison of methodologies for calculating quality measures based on administrative data versus clinical data from an electronic health record system: implications for performance measures. *J Am Med Inform Assoc JAMIA* 2007;14(1):10-5.
178. Hazelhurst B, McBurnie MA, Mularski RA, Puro JE, Chauvie SL. Automating care quality measurement with health information technology. *Am J Manag Care* 2012;18(6):313-9.
179. Home | Patient Safety through Intelligent Procedures [Internet]. [cité 2013 sept 16];Available from: <http://www.psip-project.eu/sites/default/files/>
180. Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir M-C, et al. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. *Stud Health Technol Inform* 2009;150:968-71.
181. Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. Data mining to generate adverse drug events detection rules. *IEEE Trans Inf Technol Biomed Publ IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;15(6):823-30.
182. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform* 2011;166:169-79.
183. Hackl WO, Ammenwerth E, Marcilly R, Chazard E, Luyckx M, Leurs P, et al. Clinical evaluation of the ADE scorecards as a decision support tool for adverse drug event analysis and medication safety management. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76 Suppl 1:78-90.
184. Chazard E, Luyckx M, Beuscart J-B, Ferret L, Beuscart R. Routine use of the « ADE scorecards », an application for automated ADE detection in a general hospital. *Stud Health Technol Inform* 2013;192:308-12.
185. Marcilly R, Hackl WO, Luyckx M, Ammenwerth E. Scorecards: a new method to prevent adverse drug events? Preliminary results from a clinical field study. *Stud Health Technol Inform* 2011;166:234-45.
186. World Health Organization. International Classification of Diseases [Internet]. [cité 2015 avr 9];Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
187. IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. [cité 2015 avr 9];Available from: <http://www.iupac.org/>

188. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf* 2014;83(4):303-12.
189. Chazard E. Automated detection of adverse drug events by data mining of electronic health records [Internet]. 2011 [cité 2013 août 29];Available from: <http://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00637254>
190. World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cité 2014 avr 11];Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
191. Ferret L, Beuscart J-B, Ficheur G, Perichon R, Beuscart R. Quality assurance: automatic detection of inappropriate prescriptions in the elderly. *Stud Health Technol Inform* 2014;205:1230.
192. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA J Am Med Assoc* 1979;242(7):623-32.
193. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing; 2014. Available from: <http://www.R-project.org>
194. Dukes M, Aronson, JK. Meyler's side effects of drugs. 14th éd. Amsterdam, Elsevier;
195. Breiman L, Friedman J, Ohlsen R, Stone C. Classification and regression trees. Wadsworth International Group; 1984.
196. Agence Nationale d'Accréditation de d'Evaluation en Santé. Insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations. [Internet]. 2002;Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc\\_chez\\_ladulte\\_2002-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf)
197. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying Adverse Drug Events Development of a Computer-based Monitor and Comparison with Chart Review and Stimulated Voluntary Report. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5(3):305-14.
198. Bates DW, O'Neil AC, Boyle D, Teich J, Chertow GM, Komaroff AL, et al. Potential Identifiability and Preventability of Adverse Events Using Information Systems. *J Am Med Inform Assoc* 1994;1(5):404-11.
199. Bousquet c, Henegar C, Louët A, Degoulet P, Jaulent. Implementation of automated signal generation in pharmacovigilance using a knowledge-based approach. *Int J Med Inform* 2005;74(7-8):563-71.
200. Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, Borus J, Burdick E, Poon EG, et al. Outpatient Prescribing Errors and the Impact of Computerized Prescribing. *J Gen Intern Med* 2005;20(9):837-41.

201. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild JM, Debellis K, Seger AC, et al. Strategies for detecting adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *J Am Med Inform Assoc* 2004;11(6):492-8.
202. Handler SM, Altman RL, Perera S, Hanlon JT, Studenski SA, Bost JE, et al. A Systematic Review of the Performance Characteristics of Clinical Event Monitor Signals Used to Detect Adverse Drug Events in the Hospital Setting. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(4):451-8.
203. Thuermann PA, Windecker R, Steffen J, Schaefer M, Tenter U, Reese E, et al. Detection of adverse drug reactions in a neurological department: comparison between intensified surveillance and a computer-assisted approach. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp* 2002;25(10):713-24.
204. Steven Brown MS, Black MK. RADARx: Recognizing, Assessing, and Documenting Adverse Rx events. *Converging Inf Technol Health Care Proc* 2000;101.
205. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slattum PW. Warfarin–Antibiotic Interactions in Older Adults of an Outpatient Anticoagulation Clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10(6):352-60.
206. Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *Br J Haematol* 1998;103(2):422-4.
207. Forslund T, Wettermark B, Wändell P, von Euler M, Hasselström J, Hjemdahl P. Risks for stroke and bleeding with warfarin or aspirin treatment in patients with atrial fibrillation at different CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc scores: experience from the Stockholm region. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(12):1477-85.
208. Verdino RJ. Untreated atrial fibrillation in the United States of America: Understanding the barriers and treatment options. *J Saudi Heart Assoc* 2015;27(1):44-9.
209. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40(6):675-83.
210. Brodsky MA, Chun JG, Podrid PJ, Douban S, Allen BJ, Cygan R. Regional attitudes of generalists, specialists, and subspecialists about management of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156(22):2553-62.
211. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation. Practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke J Cereb Circ* 1997;28(1):72.
212. Schauer DP, Moomaw CJ, Wess M, Webb T, Eckman MH. Psychosocial Risk Factors for Adverse Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Receiving Warfarin. *J Gen Intern Med* 2005;20(12):1114-9.

213. Breucker SD, Herzog G, Pepersack DT. Could Geriatric Characteristics Explain the Under-Prescription of Anticoagulation Therapy for Older Patients Admitted with Atrial Fibrillation? *Drugs Aging* 2012;27(10):807-13.
214. Rozzini R, Sabatini T, Trabucchi M. Risk Assessment and Anticoagulation in Atrial Fibrillation in the Elderly: Malpractice or Accuracy? *Stroke* 1999;30(10):2238-48.
215. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett EL. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995;155(3):277-81.
216. Kutner M, Nixon G, Silverstone F. Physicians' attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agents for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1991;151(10):1950-3.
217. Devereaux PJ, Fahey T, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational studyCommentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. *Bmj* 2001;323(7323):1218.
218. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *The Lancet* 1998;352(9135):1167-71.
219. Dantas GC, Thompson BV, Manson JA, Tracy CS, Upshur RE. Patients' perspectives on taking warfarin: qualitative study in family practice. *BMC Fam Pract* 2004;5(1):15.
220. Anticoagulation in atrial fibrillation in the elderly: The geriatrician point of view with a focus on the direct oral anticoagulants - Google Scholar [Internet]. [cité 2015 mai 3];Available from: <http://scholar.google.fr/scholar?hl=fr&q=Anticoagulation+in+atrial+fibrillation+in+the+elderly%3A+The+geriatrician+point+of+view+with+a+focus+on+the+direct+oral+anticoagulants+vogel&btnG=&lr=>

## VII. Figures

Figure 1 : Relation entre évènements indésirables médicamenteux et erreurs médicamenteuses (d'après Morimoto <sup>[7]</sup> )	16
Figure 2 : hémostase primaire (D'après B.Boneu et JP.Cazenave <sup>[17]</sup> )	19
Figure 3 : hémostase secondaire (d'après B.Richard <sup>[19]</sup> )	20
Figure 4 : cycle de la vitamine K. (adapté de Le Bonniec <sup>[28]</sup> )	22
Figure 5 : Mécanisme d'action des AVK (adapté de Le Bonniec <sup>[28]</sup> )	23
Figure 6 : Structure moléculaire des antivitamines K	24
Figure 7 : conduite à tenir en cas d'hémorragie grave sous traitement par AVK (d'après HAS <sup>[64]</sup> )	37
Figure 8 : Structure moléculaire des AOD commercialisés en France.	39
Figure 9 : recommandations de prise en charge de la fibrillation atriale (d'après Haute Autorité de Santé <sup>[142]</sup> )	50
Figure 10 : recommandations de traitement antithrombotique préventif dans la FA avec un score CHA2DS2-VASc $\geq 2$	51
Figure 11 : construction des règles de détection d'évènements indésirables médicamenteux au cours du projet PSIP	58
Figure 12 Schéma des données	62
Figure 13 : Présentation d'un EIM donné dans les ADE-Scorecards®	75
Figure 14 : Interface de revue des ADE-Scorecards®	76
Figure 15 : Interface de revue des ADE-Scorecards® : affichage graphique	77
Figure 16 : agrégation des données	90
Figure 17 : Détection de la chute de l'hémoglobinémie pour les cas.	95
Figure 18 Agrégation des données pour l'étude des prescriptions d'AOD, par le programme Ag-sl-02.	106
Figure 19 : revue des cas détectés	115
Figure 20 : matrice de corrélation	121
Figure 21 : arbre de décision, méthode CART <sup>[194]</sup>	123
Figure 22 : Odds ratio ajustés de la régression logistique step	126

## VIII. Tableaux

Tableau 1 : spécialités disponibles en France	24
Tableau 2 : Posologie initiale et ajustements de dose des AVK bénéficiant d'une AMM en France <sup>[36]</sup>	25
Tableau 3 : recommandations en cas de surdosage asymptomatique (d'après HAS[11])	36
Tableau 4 : Spécialités d'anticoagulants oraux directs commercialisées en France	38
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD.	40
Tableau 6 : Calcul du score CHA2DS2-VASc <sup>[140]</sup>	51
Tableau 7 : Calcul du score HAS-BLED <sup>[97,142]</sup>	52
Tableau 8 : Table des séjours	63
Tableau 9 : table des étapes du séjour	64
Tableau 10 : table des diagnostics	64
Tableau 11 : table des médicaments	65
Tableau 12 : table de biologie	65
Tableau 13 : extrait de mapping, exemple de la classe « héparines de bas poids moléculaire »	66
Tableau 14 : extrait du mapping des médicaments	67
Tableau 15 : extrait du mapping des diagnostics : insuffisance hépatique.	69
Tableau 16 : extrait du mapping des diagnostics	69
Tableau 17 : extrait du mapping de biologie	70
Tableau 18 : Exemple de contrôle qualité et de valeurs anormales pour une variable numérique telle que l'âge <sup>[188]</sup>	72
Tableau 19 : exemple de contrôle qualité et de valeurs anormales sur une variable type "chaîne de caractères" comme le diagnostic principal, codé en CIM10.	72
Tableau 20 : Tableaux de synthèse des ADE-Scorecards®, résumé par effet indésirable des cas détectés sur un an.	78
Tableau 21 : Tableau de synthèse des ADE-Scorecards®, détail des cas détectés par les différentes règles pour un même effet indésirable, par service.	79
Tableau 22 : Exemples d'erreurs et de corrections dans la table des médicaments	74
Tableau 23 : Exemples d'erreurs et de corrections dans la table de biologie	74
Tableau 24 : règles de détection contextualisée des élévations de l'INR au-delà du seuil de 5.	82
Tableau 25 : Méthode de construction du score, algorithme de Kramer <sup>[191]</sup>	84
Tableau 26 : Tableau de contingence	85
Tableau 27 : critères de validation et d'évaluation d'un dommage clinique	86
Tableau 28 : Structure du tableau de sortie du programme Ag-ml-01	90
Tableau 29 : données générales recueillies	91
Tableau 30 : données recueillies relatives à l'indication du traitement par AVK	91
Tableau 31 : classes médicamenteuses et molécules recueillies, susceptibles de majorer le risque hémorragique lié aux AVK	92
Tableau 32 : données permettant d'identifier des contextes à risque de majoration de l'INR.	93



Tableau 33 : autres données recueillies	94
Tableau 34 : Données recueillies permettant de détecter les hémorragies	94
Tableau 35 : Score HAS-BLED	103
Tableau 36 : taux de conformité aux recommandations	104
Tableau 37 : Structure du tableau de sortie du programme Ag-sl-02	107
Tableau 38 : Informations sur l'AOD	107
Tableau 39 : données médicamenteuses recueillies	108
Tableau 40 : données diagnostiques recueillies	109
Tableau 41 : données biologiques recueillies	109
Tableau 42 : posologies recommandées, d'après ANSM <sup>[66]</sup>	110
Tableau 43 : adaptations posologiques recommandées pour les AOD <sup>[66]</sup>	111
Tableau 44 : doses moyennes journalières d'AVK parmi les séjours avec INR $\geq 5$	112
Tableau 45 : tableau de contingence	114
Tableau 46 : caractéristiques des cas présentant un saignement suite à un surdosage auquel un facteur de risque a participé	115
Tableau 47 : nombre d'EIM par service	116
Tableau 48 : répartition des EIM liés à la contribution d'un facteur de risque (comparaison deux à deux par un test exact de Fisher)	116
Tableau 49 : description de la population d'étude (1)	117
Tableau 50 : description des patients de l'étude (2)	118
Tableau 51 : description des patients de l'étude (3)	119
Tableau 52 : saignements	120
Tableau 53 : répartition des cas selon les services	120
Tableau 54 : résultats de l'analyse statistique	125
Tableau 55 : traitements antithrombotiques chez les patients âgés de plus de 75 ans et souffrant de fibrillation atriale	128
Tableau 56 : Synthèse des cas en accord avec les recommandations	129
Tableau 57 : Synthèse des cas en désaccord avec les recommandations	129
Tableau 58 : Eléments utilisés pour le calcul du score de suivi des recommandations	130
Tableau 59 : caractéristiques de la population d'étude (1)	131
Tableau 60 : caractéristiques de la population d'étude (2)	132
Tableau 61 : services visités par les patients de l'étude	133
Tableau 62 : nombre de posologies inadaptées	133
Tableau 63 : types de posologies inadaptées	134
Tableau 64 : motifs de passage d'un traitement par AVK à un traitement par AOD	135

## **IX. Annexes**

## Posologies des anticoagulants oraux directs, selon l'ANSM

Indication	dabigatran			rivaroxaban			apixaban	
Dosage	75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	<i>Situations à risque hémorragique:</i> 1 à 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	<i>Risque hémorragique:</i> 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	<i>Risque hémorragique</i> 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour		<i>Risque hémorragique</i> 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	Traitement préventif de la récurrence** : 1 comprimé 2 fois par jour	Traitement curatif 2 comprimés 2 fois par jour pendant 7 jours puis 1 comprimé 2 fois par jour

\* selon le risque hémorragique et le risque thrombotique

\*\* après 6 mois de traitement par apixaban 5mg 2 fois par jour ou par un autre anticoagulant

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée selon l'ANSM

Prévention TEV <sup>1</sup> post-chirurgie	Prévention de l'AVC <sup>2</sup> et de l'ES <sup>3</sup> en cas de fibrillation atriale non valvulaire	• Prévention de l'AVC <sup>2</sup> et de l'ES <sup>3</sup> en cas de fibrillation atriale non valvulaire • Traitement TVP <sup>4</sup> et EP <sup>5</sup> / Prévention des récurrences sous forme de TVP <sup>4</sup> et d'EP <sup>5</sup> à partir de J22	Prévention AVC <sup>2</sup> et ES <sup>5</sup> en cas de fibrillation atriale non valvulaire
dabigatran 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	dabigatran 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	rivaroxaban 15 mg 1 comprimé par jour	apixaban 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine</li> <li>Âge ≥ 75 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Âge ≥ 80 ans</li> <li>Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> <p>En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Âge 75-79 ans</li> <li>Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr: 15-50 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients présentant au moins 2 des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>âge ≥ 80 ans</li> <li>poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>
<b>dabigatran 75 mg 1 gélule par jour</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil</li> </ul>			

<sup>1</sup> TEV : événements Thrombo-Emboliques Veineux

<sup>2</sup> AVC : Accident Vasculaire Cérébral

<sup>3</sup> ES : Embolie Systémique

<sup>4</sup> TVP : Thrombose Veineuse Profonde

<sup>5</sup> EP : Embolie Pulmonaire

Liste des situations à risque hémorragique dans lesquelles les anticoagulants oraux directs sont contre-indiqués :

- Syndrome hémorragique
- Trouble de la coagulation
- Saignement veineux ou artériel important
- Maladie hémorragique
- Trouble de l'hémostase
- Hémophilie
- Atteinte hépatique sévère
- Insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.
- Cirrhose
- Hémorragie interne
- Ulcère gastroduodénal
- Tumeur maligne
- Affection maligne
- Hémorragie cérébrale récente
- Traumatisme intrarachidien
- Intervention chirurgicale cérébrale, ophtalmique, cervicale
- Varice œsophagienne
- Malformation artério-veineuse
- Anévrisme artério-veineux intracrânien
- Anévrisme artériel

## Liste des variables incluses dans les modèles multivariés, axe 2.

Nom dans la table*	Type de variable	Nom
age	quantitatif	Âge
dfg_inf_60	binaire	Débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min
sexe	binaire	Genre
cancer	binaire	Cancer
ins_hep_1	binaire	Insuffisance hépatique
alcoolisme_chronique	binaire	Alcoolisme
hypoalb	binaire	Hypoalbuminémie
hypoprotidemie	binaire	Hypoprotidémie
inr_supep_5	binaire	INR ≥ 5
kardegic	binaire	Aspirine à dose et indication antiagrégante plaquettaire
ains_sans_asp	binaire	AINS hors aspirine à doses antiagrégantes plaquettaires
cordarone	binaire	Amiodarone
instaur_cord_supep_3j_ct	binaire	Instauration de traitement par amiodarone et depuis plus de 3 jours
corticoides	binaire	Corticoides
nsai	binaire	AINS
opioïdes	binaire	Opioïdes
ipp	binaire	Inhibiteurs de la Pompe à Protons
statines	binaire	Statines
fibrates	binaire	Fibrates
ssri	binaire	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
horm_thyroidiennes	binaire	Hormones thyroïdiennes
allopurinol	binaire	Alluprinol
antih2	binaire	Antihistaminiques H2
infection_atb	binaire	Infection détectée par la prescription d'antibiotiques
atb_fluoroquinolones	binaire	Fluoroquinolones
atb_macrolides	binaire	Macrolides
atb_amoxicilline	binaire	Amoxicilline
atb_cephalosporines_avk	binaire	Céphalosporines interagissant avec les AVK**
atb_autre	binaire	Autres antibiotiques
azoles	binaire	anti-infectieux azolés (dérivés de l'imidazole et dérivés triazolés)
colchicine	binaire	Colchicine
instaur_avk	binaire	Instauration de traitement par AVK

\* Issue du programme Ag\_ml\_01

\*\* ceftriaxone, céfazoline, céfotétan, céfixime, céfclor, latamoxef (NSFP), céfopérazone (NSFP), céfalcone (NSFP)

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AAP : Anti-Agrégants Plaquettaires

NSFP : Plus commercialisé en France (Ne Se Fait Plus)